

ZU CHEMIE, PHARMAKODYNAMIK
UND TOXIZITÄT VON PHOSPHOLINEIODIDE
(ECHOTHIOPHAT)

von
Walter J. Braun
aus
Augsburg

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Dr. H. B. Wuermeling

ZU CHEMIE, PHARMAKODYNAMIK
UND TOXIZITÄT VON PHOSPHOLINEIODIDE
(ECHOTHIOPHAT)

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Walter J. Braun
aus
Augsburg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten
Referent: Prof. Dr.Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt
Korreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling
Tag der mündlichen Prüfung: 10.11.1980

MEINEN E L T E R N
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1 Einleitung	
1.1 Geschichtlicher Überblick über die Entwicklung verschiedener Glaukommittel	1
1.2 Problemstellung	4
1.3 Chemische und physikalische Eigenschaften von Echothiophat	4
2 Therapeutische Anwendung von Echothiophat	7
2.1 Bei Glaukom (grüner Star)	7
2.2 Verbesserung der Sehschärfe nach Anwendung von Echothiophat	9
2.3 Echothiophat bei der Behandlung des Schielens	10
2.4 Echothiophat bei Botulismus	11
2.5 Echothiophat bei Corneatransplantationen	11
2.6 Weitere therapeutische Anwendungsmöglichkeiten für Echothiophat	12
3 Verabreichung und Dosierung	12
3.1 Allgemeine Dosierungsrichtlinien für Echothiophat	12
3.2 Wirkungsergebnisse bei Verwendung von verschieden starken Echothiophat-Lösungen (0,01 % bis 0,25 %)	12
3.3 Wirkung von verschiedenen Echothiophatkonzentrationen auf die Blut- und Gewebecholinesterasen	17
4 Metabolismus des Echothiophats	19
4.1 Resorption von Echothiophat	19

4.2	Kinetik und Mechanismus des Abbaus von Echothiophat in wässrigen Lösungen	19
4.3	Verteilung und Akkumulation von Echothiophat in verschiedenen Strukturen des Auges	20
5	Pharmakodynamik von Echothiophat	21
5.1	Wirkungen von Echothiophat am Auge	21
5.1.1	Abflachung der Vorderkammertiefe	21
5.1.2	Verengung des Kammerwinkels	21
5.1.3	Miosis	21
5.1.4	Akkommodationsverstärkung	21
5.2	Echothiophat und Kataraktogenese	22
5.2.1	Elektrolytverschiebungen in der Linse	22
5.2.2	Auswirkungen auf verschiedene Stoffwechselwege in der Linse	22
5.3	Wirkungen von Echothiophat auf die Cholinesterasen im Gesamtorganismus	25
5.4	Wirkung von Organophosphatverbindungen auf die Serum- Lipoproteine	26
5.5	Wirkung von Echothiophat auf die Aminosäuren im Serum	28
6	Kontraindikationen und Nebenwirkungen von Echothiophat	29
6.1	Summarische Aufzählung von Kontraindikationen, die in der Literatur genannt wurden	29
6.2	Nebenwirkungen am Auge nach Anwendung von Echothiophat	29
6.2.1	Iriszysten	29
6.2.2	Synechien	30

	Seite
6.2.3 Veränderungen der Vorderkammertiefe	30
6.2.4 Auftreten von Pseudopemphigoid	31
6.2.5 Linsentrübungen	32
6.2.6 Akkommodationsspasmus	37
6.2.7 Myopie	37
6.2.8 Netzhautablösung	37
6.2.9 Weitere Nebenwirkungen am Auge	38
6.3 Systemische Nebenwirkungen von Echothiophat	38
6.3.1 Quantitative Bestimmungsmethoden für die beiden Cholinesterasen	38
6.3.2 Hemmung der echten- und Pseudocholin- esterasen nach Gabe von Echothiophat	41
6.2.3 Wirkung auf Gastrointestinaltrakt und Drüsen	49
6.2.4 Wechselwirkungen von Echothiophat mit ande- ren Medikamenten	50
7 Vergiftungen mit Echothiophat	55
8 Behandlung von Nebenwirkungen und Über- dosierungserscheinungen	58
8.1 Mit Atropin	58
8.2 Mit Cholinesterasereaktivatoren	58
8.3 Durch Zerstörung der Cholinesterasehemmer	58
9 Diskussion und Zusammenfassung	61
10 Literaturverzeichnis	66

1.1 Geschichtlicher Überblick

Noch vor dem Pilocarpin wurde das Physiostigmin - im Handel als Eserin - 1876 in die konservative Glaukombehandlung eingeführt. Während das Pilocarpin bis heute das wichtigste und meist gebrauchte Miotikum ist, rückte das Eserin wegen seiner schon von Laqueur beobachteten häufig auftretenden lokalen Irritationen und seiner Neigung zu paradoxen intraokulären Drucksteigerungen bald ins zweite Glied. Aus der Reihe der Cholinesterasehemmstoffe konnte sich lediglich das Prostigmin behaupten.

Den nächsten großen Schritt brachte erst 1946 die Entdeckung des Isoflurophats. Das sog. DFP (Leopold und Comroe 1946) hielt viel von dem, was man sich in Bezug auf eine anhaltende Wirkung über 24 Stunden versprach und half oft dort noch, wo Pilocarpin nicht mehr ausreichte. Allerdings erheblich waren die Nebenwirkungen:

Kopfschmerzen als Folge des Ziliarspasmus, sowie Akkomodationsstörungen, Auftreten von Drucksteigerungen bei engem Kammerwinkel, gelegentlich Netzhautablösungen. Auch die große chemische Labilität in Gegenwart von Wasser - z.B. Tränenflüssigkeit - wirkte sich nachteilig aus.

Vielerorts wurde deshalb das zunächst als Insektizid eingeführte Mintacol (E 600, Paroxan) vorgezogen. Seine Nachteile bestehen in häufig auftretenden Iriszysten und Verklebungen im Papillarsaumbereich, sowie in einer nachlassenden Wirkung bei zunehmender Applikationsdauer.

So stieß man auf der Suche nach einem Präparat mit den Vorzügen des DFP, jedoch geringeren Nebenwirkungen, zunächst auf das Tosmilen (Demercariumbromid).

1957 entdeckten Leopold und Mitarbeiter mit dem Phosproline-

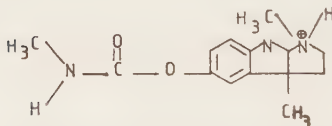
jodid (Echothiophate) einen weiteren Cholinesterasehemmer, der das Tosmilen noch an Wirkung und Zuverlässigkeit übertraf. Dieses Präparat hat inzwischen eine weltweite Verbreitung erlebt. (Hoffmann 1971)

In Abbildung 1 sind die Formelbilder verschiedener wichtiger Medikamente zur Behandlung des Glaukoms wiedergegeben.

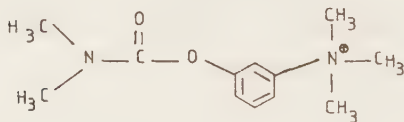
Abbildung 1:

Glaukommittel.

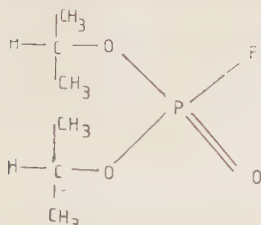
1.) Physiostigmin (Eserin) Laqueur 1876



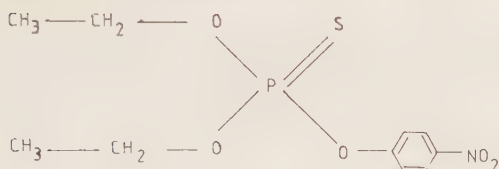
2.) Prostigmin (Prostigmin Roche) Myerson und Thau 1937



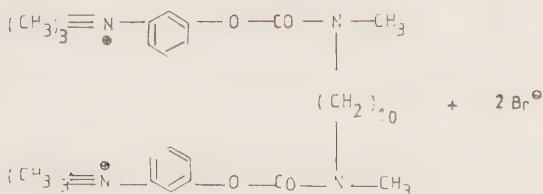
3.) Diisopropyl - Fluorophosphat (DFP, Floropryl)
Leopold und Comroe 1946



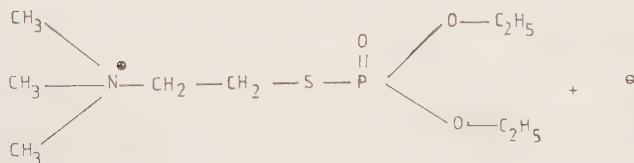
4.) Diäthylphosphorsäure - P-Nitrophenolester (Mintacol)
Glees und Wustenberg 1949



5.) Demercariumbromid (Tosmilen)
Gittler und Pillat 1956



6.) Phospholiniodide (Echothiophate)
Leopold, Gold und Gold 1957



1.2 Problemstellung.

Der Zweck der vorliegenden Arbeit ist es, die in der Literatur angegebenen Eigenschaften und Anwendungsgebiete von Echothiophate zu erörtern und die von verschiedenen Autoren gefundenen Ergebnisse aufzuzählen, zu vergleichen und zu diskutieren.

Das Ziel der Arbeit wird sein, einen umfassenden Überblick über das Phospholineiodide (zukünftig als PJ abgekürzt) zu geben. Schwerpunkte dieser Arbeit sind die von PJ verursachten Nebenwirkungen, sowie Vergiftungen. Dazu werden die chemischen, physikalischen und pharmakologischen Eigenschaften besprochen, seine therapeutische Anwendung und Dosierung, seine pharmakodynamischen und metabolischen Wirkungen und sein Stoffwechsel.

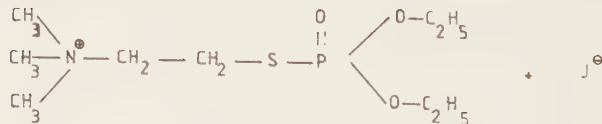
1.3 Chemische und physikalische Eigenschaften.

Der chemische Name von PJ ist Thiophosphorsäure-O,O-diaethylester -S- (2-trimethylammonio-aethylester) Iodid in der Nomenklatur nach Beilstein. In den Chemical Abstracts wird PJ (2-Mercaptoethyl) trimethylammonium iodide bezeichnet.

Als Kurzbezeichnungen fanden sich in der Literatur Ecothiopatum (WHO), Echothiophat, Ecostigmin, Ekostigmin (Ippen 1968).

Abbildung 2 zeigt die chemische Formel von Echothiophat.

Abbildung 2:

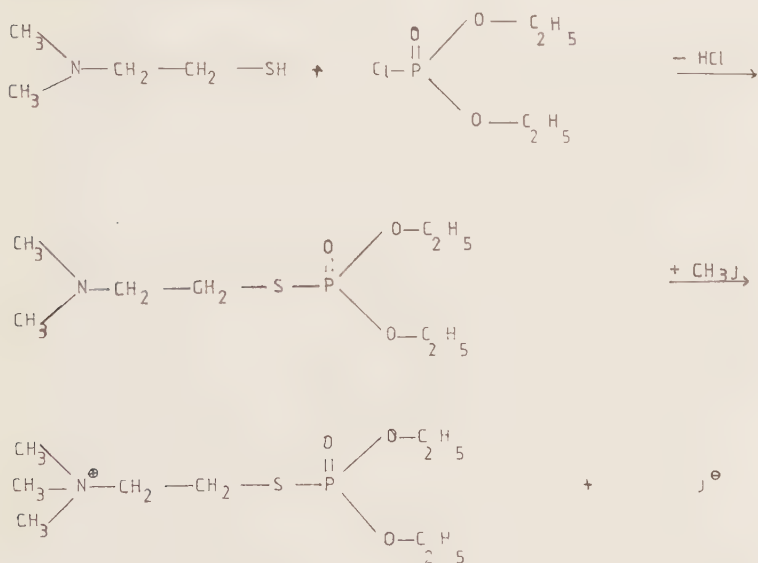


Bei PJ handelt es sich um einen nahezu irreversiblen Cholinesterasehemmer, dessen chemische Struktur teil von Phosphorsäureestern, teils vom Acetylcholin hergeleitet ist. Es wird durch Umsetzung von Dimethyl-aminoethylmercaptan mit Phosphorsäurediäthylesterchlorid mit anschließender Quarternierung dargestellt (Ehrhard 1972).

In Abbildung 3 ist die Darstellung von PJ aufgeführt.

Abbildung 3:

Darstellung von Echothiophat.



Das weiße, kristalline Pulver ist leicht wasserlöslich, in Lösung bei Raumtemperatur einen Monat und im Kühlschrank

6-12 Monate haltbar. Die Trockensubstanz ist sehr lange stabil, muß aber in wasserdicht schließenden Behältern aufbewahrt werden, weil sie hygroskopisch ist.

PJ hat eine geringe Fettlöslichkeit. Wegen des quaternären Stickstoffatoms durchbricht es nicht oder nur in einem sehr geringen Ausmaß die Blut-Hirnschranke, während es die Placentarschranke überwinden kann. Es ist mit anderen Medikamenten kompatibel, obwohl Vorsicht bei gleichzeitigem Gebrauch und in der Verabreichungsfolge geboten ist (Stockdill und Drance 1965).

PJ gehört zur Familie der relativ lang wirkenden Organophosphat-anticholinesterasen. Es ist verwandt mit den chemischen Verbindungen, die als Kampfgase und Insektizide entwickelt werden. Der Wirkungsmechanismus für Cholinesterasehemmstoffe ist verhältnismäßig gut bekannt (Kuschinsky 1978).

Acetylcholin wird in dem Augenblick von den Cholinesterasen gespalten, in dem es mit einem der beiden aktiven Zentren der Esterasen reagiert. Die Organophosphathemmer gehen mit der Aminosäure Serin am esteratischen Zentrum der Cholinesterase eine nahezu irreversible Verbindung ein (Phosphorylierung). Das positiv geladene quaternäre Stickstoffatom geht darüber hinaus noch eine elektrostatische Verbindung mit dem anionischen Zentrum der Esterase ein.

Die Organophosphate sind also gegenüber dem Acetylcholin nicht-kompetitive Hemmstoffe, da Acetylcholin nicht in der Lage ist, den Phosphorsäurerest vom Enzym zu verdrängen. Die Cholinesteraseaktivität erhöht sich erst wieder durch die physiologische Regeneration des Enzyms. Die Hemmung der Cholinesterasen bewirkt also ein Ansteigen der Acetylcholinkonzentrationen an cholinergen Synapsen.

2. Therapeutische Anwendung.

2.1 Bei Glaukom (grüner Star)

Der Hauptanwendungsbereich für PJ liegt in der Behandlung der verschiedenen Glaukomerkrankungen. Unter der Bezeichnung Glaukom (grüner Star) werden höchst divergente Krankheitsbilder am Auge zusammengefaßt, deren gemeinsames Zeichen der erhöhte Augeninnendruck ist. Der normale intraokuläre Druck beträgt nach Hollwich (1973) 15 - 20 mm Hg.

Das einfache chronische Glaukom befällt in der Regel beide Augen. Der Abfluss des Kammerwassers durch den Filter des Trabekelwerkes in den Schlemmschen Kanal wird mit zunehmendem Alter erschwert, was eine intraokuläre Druckerhöhung bedingt.

Die durch das PJ hervorgerufene Miose und der Spasmus des Ziliarmuskels rufen nach übereinstimmenden Berichten eine Verminderung des Abflußwiderstandes des Kammerwassers um ca. 60 % hervor. Becker, Pyle und Drews (1959) fanden eine ausreichende Senkung des Abflußwiderstandes nach Gabe von PJ auch in 50 % jener Fälle, die durch eine andere medikamentöse Therapie nicht beeinflusbar waren. Manchmal wird die Abflußerleichterung durch PJ in Fällen von Weitwinkelglaukom bei ausreichender drucksenkender Wirkung nicht erhöht, sodaß man auch an einen sekretionshemmenden Effekt auf die Produktion von Kammerwasser denken muß (Payer 1969).

Dieser Meinung, daß PJ am Ziliarkörper sekretionshemmend wirkt, widerspricht Barsam (1972). Er sagt, daß PJ nur senkend auf den Abflußwiderstand wirkt.

Für die Therapie mit PJ sind vorwiegend Patienten geeignet, die ein einfaches Glaukom mit weit offenem Kammerwinkel haben. Hirsch-Hoffmann (1966) weist vor allem darauf hin, daß bei jüngeren Patienten eine Normalisierung des intraokulären Drucks zu erreichen ist.

Bei Fällen mit mittelweitem Kammerwinkel werden keine so guten Ergebnisse wie bei Weitwinkelglaukomen erzielt. Seine Anwendung wurde bei Engwinkelglaukomen sogar als kontraindiziert betrachtet, weil es einen Kammerwinkelblock hervorrufen könnte durch:

- 1.) seine die Vorderkammer abflachende Wirkung
- 2.) Gefäßerweiterung und Volumenzunahme des Ziliarkörpers
- 3.) durch die Wölbungszunahme der Linse infolge der Kontraktion des M.ziliaris

Auf Grund dieser anatomischen Veränderungen wird der Kammerwinkel eng, wodurch der Abflußweg des Kammerwassers zum Schlemmschen Kanal eingeengt wird und die Disposition zum akuten Glaukomanfall erhöht wird.

Nach Knapp (1968) und Payer (1969) ist PJ besonders bei Aphakieglaukom angezeigt, wobei Payer über drei befriedigend eingestellte Fälle berichtet. Morton et al. (1969) empfehlen PJ sogar nur bei aphakischem und chronischem Glaukom simplex.

Payer (1969) berichtet von zwei Patienten mit Kapselhäutchenglaukom (4 Augen), von denen zwei befriedigend eingestellt werden konnten, während die beiden anderen Augen operiert wurden.

Hirsch-Hoffmann (1964) schreibt, daß PJ bei der Behandlung des Kapselhäutchenglaukoms und des Sekundärglaukoms sehr viel ungünstiger als beim Weitwinkelglaukom beurteilt werden muß, während die Behandlung des Pigmentglaukoms positive Ergebnisse brachte.

Ebenfalls positiv war die Anwendung des PJ bei der Drucksenkung nach Zentralvenenthrombose (Payer 1969, Hoffmann 1971). Letzterer berichtet weiter von Drucksenkungen nach Heterochromiecyclitis, subluxio lentis, contusio bulbi mit Kammer-

verwachsungen, angeborener Aniridie, Herpes corneae parenchymatosus und Zustand nach perforierenden Verletzungen mit ausgedehnten vorderen Synechien. Bei Hydrophtalmus congenitus (Buphtalmus) ließen sich nur zwei von acht Fällen einstellen.

Payer (1969) berichtet von zwei Augen mit Hydrophtalmus, die drei Monate lang gut auf PJ ansprachen und von zwei Augen mit Mikrophtalmus, die ein Jahr lang auf diese Therapie hin ausreichende Drucksenkungen zeigten. Payer und Kutschera (1966) berichteten von einem Fall mit Mikrophtalmie und mehrmals erfolglos operiertem Sekundärglaukom, der nicht mit PJ eingestellt werden konnte.

2.2 Verbesserung der Sehschärfe nach Anwendung von PJ.

Cohen (1966) berichtet über eine Verbesserung der Sehschärfe durch Miosis bewirkende Mittel wie PJ, die nicht mit deren Wirkung auf den intraokulären Druck zusammenhängt.

Miotische Therapie erscheint dabei signifikant wirksamer bei Altersweitsichtigen zu sein als bei Nonpresbyopen.

Folgende Gründe sind für die Wirkung von PJ anzuführen:

- 1.) die anhaltende Miose
- 2.) die zentrale Verstärkung der Innervationsimpulse für die Akkomodationsmuskulatur, (M.ciliaris), womit die vorher gegebene Akkomodationsleistung erhöht wird,
- 3.) vermehrte Durchblutung des M.ciliaris mit daraus resultierender Kräftigung
- 4.) andere Wirkungen, die noch nicht ausreichend erforscht sind (z.B. auf das Trabekelsystem).

Cohen (1966) sieht folgende Vorteile bei der medikamentösen Behandlung der Weitsichtigkeit:

- 1.) durch Wegfall der Brille verbessert sich die Ästhetik

- 2.) da man auf eine bi-tri- und multifokale Brille verzichten kann, fallen auch deren Nachteile, wie Prismensprünge und Doppelbilder weg
- 3.) besondere Berufsgruppen wie Schauspieler und Modelle, die von berufswegen keine Brille tragen können, sowie Sportler, Polizisten, Soldaten u.ä. Personen, die bei Verlust oder Beschädigung der Brille Nachteile in Kauf nehmen müßten, bräuchten keine Brille mehr zu tragen
- 4.) Kontaktlinsen als Ausweichmöglichkeit werden nicht von jedermann getragen
- 5.) das Fortschreiten der Presbyopie kann von einer in voller Stärke auskorrigierten Lesebrille beschleunigt werden, da die Brille den Akkomodationsmuskel ersetzt, aber ihn nicht wie das Medikament bei seiner Arbeit unterstützt.

Nachteile sieht Cohen (1966) nur in möglichen Nebenwirkungen des Medikamentes, gesteht jedoch eine etwas größere Gefährdung der Augen als bei gewöhnlichen Brillen ein.

2.3 Echthiophat in der Behandlung des Schielens.

Bei der Therapie des akkomodativen Schielens spielen neben den Miotika noch Linsen und die Orthoptik eine Rolle. Die Wirkung des PJ bei dieser Krankheit ist folgende:

Induktion eines Ziliarmuskelspasmus, der die zentral gesteuerte Akkomodationsleistung mittels Reduzierung der Impulszahl verringert, wodurch auch die mit der Akkomodation sehr eng verknüpfte Anzahl der zentralen Konvergenzimpulse gesenkt werden. Breinin (1966) beschreibt die verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten des PJ beim Einwärtsschielen, kommt aber zu keinem definitiven Schluß, ob man Linsen, Brillen oder deren Kombination als optimale Behandlungsmöglichkeit verwenden sollte.

PJ wird nicht nur beim akkomodativen Schielen, sondern auch bei latenten Einwärtsschielen und den Heterophorien verwendet Berard et al. (1974).

Chamberlain (1974) untersuchte fünfzig junge Patienten, die mit anticholinesterasehaltigen Miotika mindestens sechs Monate lang behandelt wurden. Bei keinem fand er anteriore, subkapsuläre Linsentrübungen; signifikante Nebenwirkungen waren selten. Daher bezeichnet er das PJ als nützliches Diagnostikum und Therapeutikum bei der Behandlung der verschiedenen Schielarten.

2.4 Echothiophat bei Botulismus.

Cherington und Soyer (1975) untersuchten, ob ein lang wirkendes Organophosphatanticholinesterasemittel einen positiven Effekt auf den Defekt der neuromuskulären Übertragung bei Botulismus hat. Botulinustoxine hemmen die praesynaptische Freisetzung von Acetylcholin aus den Speichervesikeln aller cholinergen und adrenergen Neurone. Für ihre Symptomatik ist die Wirkung auf die peripheren neuromuskulären Synapsen und die Synapsen des Parasympathikus entscheidend. Sie fanden, daß PJ die toxischen Wirkungen des Totulinustoxins zu potenzieren schien. Die Fähigkeit von Guanidin, den neuromuskulären Block aufzuheben, wurde gezeigt. PJ neigt dazu, die Wirksamkeit von Guanidin herabzusetzen.

2.5 Phospholine Iodide bei Corneatransplantationen.

Spontane Mydriasis nach Corneatransplantationen wurde von verschiedenen Autoren berichtet (Barrios 1963, Urrets-Zavalía 1963, Uribe 1967).

Diese Mydriasis kann nicht durch Miotika wie PJ beeinflusst werden. Lähmung des örtlichen parasympathischen Nervensy-

stems auf Grund von Störungen des Acetylcholinmechanismus wird als Grund für diesen pathologischen Prozeß angenommen.

2.6 Weitere Anwendungen für PJ sind:

- 1.) Schwachsichtigkeit ohne Abflußbehinderung
(Johnson 1967)
- 2.) Isolierte Streuungslähmung
(Arrata 1974)
- 3.) Orale Therapie der Myasthenia gravis
(Osserman et al. 1961, Hallet und Cullen 1972)

3. Verabreichung und Dosierung.

3.1 Allgemeine Dosierungsrichtlinien für Echothiophat.

PJ wird am Auge in Tropfenform wegen der lang anhaltenden Wirkung nur 1 bis 2 mal täglich verwendet. Es kommt in den Verdünnungen 0,01%, 0,03 %, 0,06 % 0,125 % und 0,250 % zur Anwendung.

3.2 Wirkungsergebnisse bei Verwendung verschieden starker Echothiophat-Lösungen (0,01 - 0,25 %).

0,01 % und 0,03 %:

Kellermann und King (1966) untersuchten diese schwachen PJ-Verdünnungen auf ihre Tauglichkeit bei der Glaukombehandlung und auf ihre Verbesserung der Verträglichkeit beim Patienten. Sie untersuchten 41 Augen, wovon 32 weitwinklige, 4 intermedärwinklige und 5 engwinklige Primärglaukome waren.

Die daraus resultierenden Drucksenkungsergebnisse sind in Tabelle I dargestellt.

Tabelle I

Druckergebnisse bei 41 Augen, die verschieden große Kammerwinkel hatten.

Art des Glaukoms	PJ-Konzentration	Wirkung		
		gut	mittel	schlecht
Weitwinklig :	0,01 %	10	3	11
	0,03 %	1	0	1
Mittelweit und Engwinklig :	0,01 %	0	2	4
	0,03 %	0	1	1

Als gut wurden Druckergebnisse unter 21 mmHg ohne signifikante Nebenwirkungen,

als mittel Druckergebnisse unter 24 mmHg ohne signifikante Nebenwirkungen

als schlecht Druckergebnisse größer als 23 mmHg oder untolerierbare Nebenwirkungen bezeichnet.

Es erwies sich als vorteilhaft, mit der schwächsten (0,01%) Lösung zu beginnen, weil damit die Toleranzschwelle für die später angewandte stärkere Konzentration heraufgesetzt wurde. (Einschleicheffekt).

Achtoo und Vogel (1965) untersuchten die Wirkung von 0,03 % iger PJ, 1 mal täglich angewendet bei 50 Augen, wovon 44 weite und 6 mittelweite Kammerwinkel hatten. Sie berichteten von einer genügenden Drucksenkung bei Weitwinkelglaukomen in 40 % dieser Fälle. Sie empfahlen bei engem Kammerwinkel häufige Gonioskopien wegen der Gefahr eines möglicherweise auftretenden Winkelblocks. Bessere Ergebnisse glaubten sie durch 2 mal tägliche Verwendung von PJ erzielen zu können.

Payer (1969) erreichte bei 41 Augen mit Weitwinkelglaukom bei der Anwendung von 0,06 %iger und 0,125 %iger PJ-Lösung nach

sechs Monaten folgende Ergebnisse:

gut	ausreichend	ungenügend
26 Augen = 63 %	8 Augen = 20 %	7 Augen = 17 %

Nach 14 Monaten und mehr waren noch 16 Augen = 39 % als gut zu betrachten.

Dabei bedeutete: gut einen Druck von 20 mmHg oder geringer
ausreichend einen Druck von 21 bis 25 mmHg
ungenügend einen Druck größer als 25 mmHg

Harris (1971) machte eine Dosiswirkungsanalyse mit PJ-Konzentrationen von 0,03 % bis 0,25 % bei 15 Patienten mit Weitwinkelglaukom.

Ergebnisse: 0,03 %ige Lösung ändert statistisch signifikant den Augeninnendruck und die Abflußmöglichkeit, aber nur ein Drittel der Patienten erreichte Augeninnendrucke von 19 mmHg oder weniger.

Bei 0,06 %iger Lösung traten wiederum statistisch signifikante Druck- und Abflußänderungen gegenüber der 0,03 %igen auf, aber nur die Hälfte der Patienten erreichte Druckwerte von 19 mmHg oder weniger.

Bei 0,120 %iger Lösung wurden keine weiteren Änderungen bei Druck und Abfluß gefunden, aber die Zahl der Patienten, deren intraokulärer Druck auf wenigstens 21 mmHg oder weniger stehen blieb, stieg an.

0,250 %ige Lösung brachte keine weiteren Ausfluß- und Druckverbesserungen, noch wurde eine klinische Verbesserung gegenüber den schwächeren Lösungen verzeichnet.

Bei Konzentrationen bis 0,06 % wurden geringe subjektive Beschwerden von den Patienten angegeben. Je weiter die Konzentration gesteigert wurde, desto mehr Beschwerden wurden ver-

zeichnet. Bei 0,250 %iger Lösung gaben 50 % der Patienten Beschwerden an.

Daß weniger als 50 % der Weitwinkelglaukome Drücke von 21 mmHg oder weniger durch Anwendung von 0,06 %igem PJ erreichten, steht in Übereinstimmung mit anderen Arbeiten.

Der Verfasser schloß aus seinen Ergebnissen, daß kein weiterer therapeutischer Nutzen durch Heraufsetzen der Medikamentenkonzentration zu erreichen sei. Es sei denkbar, daß bei höheren Konzentrationen eine cholinergische verminderte Empfindlichkeit bestehen könnte (Bito und Banks 1969). Falls keine klinische Beherrschung des Augeninnendrucks mit 0,06-%iger Lösung möglich sei, müsse man das Mittel wechseln, oder eine Kombinationsbehandlung mit anderen Medikamenten versuchen. Darüber hinaus sei eine dosisabhängige Vermehrung der Kataraktbildung vermutet worden. Dosisabhängig waren auch die Verschlechterung der Sehschärfe und des Nachtsehens, sowie das Auftreten von Kopf- und Brauenscherzen.

Dosisabhängige Linsenschädigungen fanden mehrere Autoren.

Michon und Kinoshita (1968), Morton et al. (1969) fanden bei Anwendung von 0,03 %iger PJ-Lösung keine Sehverschlechterung durch Linsenveränderung, während bei 0,06 %iger bis 0,25 %iger Lösung 17 Patienten = 50 % fortschreitende Sehverschlechterung zeigten.

Ähnliche Ergebnisse fanden Pietsch et al. (1972). Sie beobachteten einen Inzidenzanstieg für Linsenveränderungen bei Verwendung von 0,25 %igem PJ nach nur viermonatiger Therapie.

Stockdill und Drance (1965) machten ebenfalls eine Dosiswirkungsuntersuchung und zwar bezüglich des intraokulären Drucks beim Menschen. Sie verwendeten 0,06 %ige bis 0,25 %ige PJ-Lösung bei 11 Patienten mit Weitwinkelglaukom. Auch sie stellten eine äußerst signifikante Wirkungsabhängigkeit (Drucksenkung) von den applizierten Konzentrationen fest.

Außerdem fanden sie, daß von den jeweiligen Konzentrationen

Wirkungseintritt und Wirkungsdauer abhängig waren.

Ihre Ergebnisse faßten sie wie folgt zusammen:

Bei 0,25 %igem und 0,125 %igem PJ trat die Wirkung nach 13 Stunden ein, der maximale Druckabfall erfolgte nach 27 Stunden, eine zweite Druckabfallspitze beobachteten sie nach 51 Stunden.

Der Wirkungseintritt von 0,06 %igem PJ zeigte sich nach 21 Stunden, der größte Druckabfall trat nach 27 Stunden ein. Bei 0,06%igem PJ dauerte die Wirkung 2,5 Tage, bei der höheren Konzentration 4 Tage.

Barsam(1972) dagegen fand in seiner Arbeit, daß das Wirkungsmaximum nach Instillation von 0,03 %igem und 0,06 %igem PJ in beide Augen schon nach 4 bis 6 Stunden erreicht wurde. Er fand keinen wesentlichen Unterschied in der Drucksenkung zwischen 0,03 %igem und 0,06 %igem PJ. Die drucksenkende Wirkung dieser Konzentrationen bestand 24 Stunden lang.

De Roethth (1966) berichtet über 100 glaukomatöse Augen, die durchschnittlich 20 Monate lang hauptsächlich mit 0,25 %igem PJ behandelt wurden (85 Augen). Davon entwickelten 51 Augen anteriore subkapsuläre Vakuolen und außerdem verschiedene andere Veränderungen - vom Frühkatarakt bis zur komplett getrübbten Linse.

Andere Linsen waren klar, obwohl sie während fünf bis sechs Jahre täglich mit 0,25 %igem PJ behandelt wurden. Andererseits entwickelten Linsen die typischen Vakuolen und Trübungen nach nur einigen Monaten Behandlung - sogar auch bei Verwendung von schwächeren Konzentrationen als 0,25 %. Deshalb sieht sich der Autor außerstande, für einzelne Linsen eine Voraussage zu treffen, ob diese Trübungen entwickeln würden oder nicht. Außerdem fand er in 15 % der Kataraktlinsen Vakuolen, obwohl diese nicht aus Glaukomaugen stammten, noch mit irgend einem Miotikum behandelt worden waren. Er schloß dar-

aus, daß subkapsuläre Vakuolen der Linsenvorderfläche nicht ausschließlich auf PJ-Einwirkung zurückzuführen sind.

3.3 Wirkung von verschiedenen Echothiophat-Konzentrationen auf die Blut- und Gewebescholinesterasen.

De Roetth et al. (1966) stellten in einer anderen Arbeit eine Dosiswirkungskurve für den Abfall der Aktivität von Erythrozyten- und Plasmacholinesterasen auf.

Sie fanden fast keinen Unterschied bei der Verwendung von 0,03 %iger und 0,06 %iger Lösung in der Hemmung der Cholinesterase (35 - 40 %ige Hemmung), während bei 0,25 %iger PJ-Lösung das Enzym zu 75 bis 80 % gehemmt wird. Diese Hemmspiegel wurden nach einem Monat Behandlung erreicht und blieben im Wesentlichen ein Jahr lang unverändert. Wegen dieser reduzierten Cholinesterasewirkung schien es ihnen ratsam, wann immer möglich, die niedrigeren PJ-Konzentrationen zu verwenden.

Leopold (1965), De Roetth et al. (1966) stimmen darin überein, daß es keine direkte Beziehung zwischen Blutcholinesterasespiegeln und systemisch-toxischen Reaktionen gibt, während Wahl und Tyner (1965) an eine enge Verknüpfung glauben, d.h. je niedriger die Enzymaktivität, desto höher sind die Nebenwirkungsrate und die toxischen Symptome.

Zudem fanden Wahl und Tyner (1965) höhere Cholinesteraseaktivitäten im Plasma als in den Erythrozyten, während De Roetth et al. (1966) beträchtlich höhere Cholinesteraseaktivitäten in den Erythrozyten fanden.

Dieser Widerspruch wird durch die von Wahl und Tyner (1965) verwendete hohe AcetylcholinKonzentration bedingt, bei der die "echte Cholinesterase", d.h. die zellgebundene Esterase teilweise gehemmt wird, während die Enzymaktivität der "Pseudocholinesterase", d.h. die Plasmacholinesterase bei hohen

AcetylcholinKonzentrationen ansteigt. Bei in-vitro Versuchen beträgt die optimale Substratkonzentration (AcetylcholinKonzentration) ca. 0,005 M, während Wahl und Tyner (1965) 0,01 bis 0,015 M verwendeten.

4. Metabolismus von Echothiophat.

4.1 Resorption von Echothiophat.

In den mir vorliegenden Arbeiten über den Metabolismus des PJ wurden folgende Ergebnisse veröffentlicht:

PJ wird gut im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Da es ein quarternäres Stickstoffatom besitzt, kann es schlecht die Blut-Hirnschranke überwinden (Koelle und Steiner 1966), während es die Plazentarschranke durchdringen kann. PJ ist ein irreversibler Cholinesterasehemmer. Daher ist ein Verbleib im Körper an die Abbaugeschwindigkeit des blockierten Enzyms respektive an die Mauserung der enzymhaltigen Gewebe gebunden.

4.2 Kinetik und Abbaumechanismus von Echothiophat in wässrigen Lösungen.

Hussain et al. (1968) untersuchten die Kinetik und den Mechanismus des Abbaus von PJ in wässrigen Lösungen. Sie kamen zu folgenden Ergebnissen:

- 1.) Die Gesamtabbaugeschwindigkeit von PJ in wässrigen Lösungen ist über einen weiten pH- und Temperaturbereich erster Ordnung.
- 2.) Im alkalischen Milieu über pH 9 ist der Hauptabbaueweg die hydrolytische Spaltung der Schwefel-Phosphorbindung. Die Geschwindigkeit dieser Reaktion ist - das Hydroxylion betreffend - erster Ordnung. Die berechnete Geschwindigkeitskonstante zweiter Ordnung betrug $59,7 \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$. Die Aktivierungsenergie war 22 Kcal/Mol bei einer Standardabweichung von 1 Kcal/Mol. Wenn man die Ionisierungswärme des Wassers zur Aktivierungsenergie hinzunimmt, so beträgt die Aktivierungsenergie für die Hydroxylreaktion 10 Kcal/Mol.
- 3.) Unterhalb eines pH-Wertes von 5 war der hauptsächliche

Abbauweg die hydrolytische Spaltung der Kohlenstoff-Sauerstoff Bindungen zu Äthanol und Thiophosphorsäure - o - monoäthylester - S - 2 trimethyläthylammoniumester. Die Geschwindigkeit dieser Reaktion wurde nicht durch Konzentrationsänderungen des Hydroxylions beeinflusst, aber leicht erhöht durch erhöhte Pufferkonzentration. Als angreifendes Agens wurde ein H_2O -Molekül angenommen. Die Aktivierungsenergie betrug 23 Kcal/Mol.

- 4.) Die Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung für PJ in wässriger Lösung war bei 25° eine Funktion des pH-Wertes.

4.3 Verteilung und Akkumulation von Echothiophat in verschiedenen Strukturen des Auges.

Da PJ vor allen Dingen am Auge angewandt wird, untersuchten Haddad und Leopold (1969) mit tritiummarkiertem PJ dessen Verteilung und Akkumulation in Augenstrukturen - hauptsächlich in der Linse -, um Beziehungen zu Linsenveränderungen herauszufinden.

Beim in-vivo-Test wurden in Hasenaugen 0,05 ml einer 0,1 %igen PJ-Lösung 1 bis 6 mal täglich für ein bis dreißig Tage örtlich, subkonjunktival oder intrakameral angewendet.

Beim in-vitro-Test wurden das Linsengewebe in Falcon Plastikplatten inkubiert und nach 4, 24 bzw. 48 Stunden aus der Inkubationslösung entfernt. Die beiden Teste zusammen zeigen, daß sich das PJ im Kammerwasser und in der Linse akkumuliert.

Beim in-vivo-Test sammelt sich weniger als 0,2 % der intrakameral verabreichten oder nach 30-tägiger örtlicher Anwendung instillierten Dosis an. Beim in-vitro-Test häuft die Linse nach 48 Stunden Inkubationszeit weniger als 0,3 % der verwendeten Dosis an, wenn die Autoren die Linse total in die Inkubationsflüssigkeit getaucht haben und weniger als 2 % der Dosis, wenn die Forscher sie wie eine Organkultur behandelt haben.

5. Pharmakodynamik von Echothiophat.

Um zu den spezifischen Reaktionen des PJ mit dem Körper zu gelangen, betrachte ich seine Pharmakodynamik.

Die Pharmakodynamik ist die Lehre von der Wechselwirkung zwischen Pharmakon und Bestandteilen des biologischen Systems und den hierdurch bedingten Änderungen von Funktionen des biologischen Systems (Wellhöner 1975).

5.1 Wirkungen von Echothiophat am Auge.

Da PJ hauptsächlich am Auge angewandt wird, will ich zuerst seine sich dort entfaltenden Wirkungen nennen, die ich in der Literatur gefunden habe.

5.1.1 Abflachung der Vorderkammertiefe.

Dies kann geschehen durch einen Pupillenblock auf Grund einer Irisabknickung, durch Veränderung der Linsenform und / oder durch eine Vorwärtsverlagerung der Linse wegen der Entspannung der Zonulafasern.

5.1.2 Verengung des Kammerwinkels.

und zwar durch Irisoedem und die vermehrte Volumenzunahme des Ziliarkörpers auf Grund von Dilatation und Permeabilitätssteigerung der Blutgefäße.

5.1.3 Miosis.

da PJ den Acetylcholin Spiegel erhöht und dadurch der Parasympatikustonus erhöht wird. Dies bewirkt die Kontraktion des M. sphinkter pupillae. Durch diese Miose resultiert eine Abnahme des Abflußwiderstandes des Kammerwassers, die zur intraokulären Drucksenkung verhilft. Initial ist ein Druckanstieg zu bemerken, der aber dann einem protahierten Druckabfall weicht.

5.1.4 Verstärkte Akkomodation.

Dies geschieht durch erhöhten Parasympatikustonus, der den M. ziliaris zur Kontraktion bringt.

Im Laufe der Zeit tritt bei bestimmten Patienten eine gewisse Tachyphylaxie ein, die durch immer höhere Dosen an PJ kompensiert werden muß.

5.2 Echthiophat und Kataraktogenese.

Da PJ beschuldigt wird, die Katarakte auszulösen, wurde seine Wirkung auf die Linse besonders gründlich untersucht.

Michon und Kinoshita (1968) fanden Veränderungen im Gehalt von Natrium, Kalium und Wasser in Hasenlinsen. Diese Permeabilitätsveränderung sei ein fundamentaler Effekt des Medikaments und kein sekundäres Phänomen, das auf Linsenschwellung mit begleitender Membranschädigung beruht. Sie behaupten weiter, daß PJ keinen Einfluß auf den Metabolismus der Linse besitzt. Der Gehalt an Glukose, Glukose-6-Phosphat, Laktat und Alpha-Glycero- α -Phosphat bleibt auf normalem oder nahezu normalem Niveau. Ebenso bleibt der Gehalt an ATP normal, während organisches Phosphat zunimmt.

Andere Autoren, wie z.B. De Roetth (1966), bestätigen ebenfalls den Anstieg von Natrium, den Abfall von Kalium und die Zunahme des Wassergehalts.

Härkönen und Tarkanen (1976) fanden Wirkungen von PJ auf den Glukose- und Pentosephosphatzzyklus, den Sorbitstoffwechsel und Pyridinnukleotide bei Hasenlinsen. Die Instillation von 0,25 %igem PJ 2 mal täglich während 18 Wochen angewandt, brachte folgende Ergebnisse:

Die Fruktose - 1,6 - Diphosphat und die Pyruvatspiegel stiegen an, während 6 - Phosphoglukonat, Sorbit und Alpha-Glycerophosphat abfielen.

Alpha-Ketoglutarat und die absoluten, sowie relativen Konzentrationen von NAD^+ und NADH blieben gleich. Im Gegensatz dazu stieg der Gesamt-NAD/Gesamt-NADP - Quotient, während der $\text{NADPH}/\text{NADP}^+$ - Quotient abfiel.

Daraus muß geschlossen werden, daß das Einbringen von lang wirkendem 0,25 %igem PJ in Hasenaugen einen Anstieg der glykoly-

tischen Aktivität der Linse als Reaktion auf den erhöhten Energiebedarf bewirkt, während die Aktivitäten anderer Stoffwechselwege unterdrückt werden.

In einer früheren Studie beschrieben die beiden Autoren (Härkönen und Tarkanen (1970)) einen Abfall von Laktat, den sie auf eine Hemmung der Glykolyse zurück führten.

Eine Arbeitstheorie von De Roetth (1966) besagt aber, daß bei erhöhter Glykolysetätigkeit das entstandene Laktat durch die erhöhte Permeabilität leichter aus der Linse herausdiffundieren könnte.

Härkönen und Tarkanen (1976), sowie Klethi (1972) untersuchten den Gehalt von ATP in Hasen- bzw. Schafaugen. Beide Forschergruppen fanden einen Abfall von ATP.

Klethi (1972) fand im Einzelnen:

Die NAD, UDP, ADP, GDP - Spiegel blieben gleich.

Der AMP-Spiegel wurde erhöht.

Der ATP-Spiegel fiel ab.

Außerdem fand Klethi (1972), daß der ATP-Abfall von der applizierten Dosis abhängig war.

Tabelle II zeigt den ATP-Abfall in Abhängigkeit von der benutzten PJ-Konzentration.

Tabelle II

ATP-Abfall in Relation zur PJ-Konzentration.

ATP-Abfall in %	benützte PJ-Konzentration
12	0,0625 %
15	0,125 %
26	0,250 %
29	0,500 %

Aus dem Abfall von ATP und dem Anstieg der glykolytischen Aktivität muß man auf eine Verminderung der Stoffwechselaktivität schließen. Eine Störung auf der Ebene der Transphosphorylierung bei den Mono- und Triphosphaten mag zum

varikierenden Anstieg der Glykolyse führen, die aber den Energiemangel nicht zu 100 % beheben kann. Daher entsteht ein Energiedefizit, wodurch der aktive Transport, sowie der gesamte Metabolismus der Linse gestört wird.

Die Funktion des Sorbitstoffwechsels bleibt weiterhin ein Rätsel. Arbeitshypothesen werden wie folgt aufgestellt:

Kuck (1961, 1970) meinte, daß dieser Stoffwechselweg als Pyridin - Nukleotid - Transhydrogenasensystem wirkt. In den meisten Geweben dient der Pentosephosphatzyklus zur Synthetisierung von Nuklein - und Fettsäuren durch die Produktion von Kohlenstoffgrundgerüsten und reduzierenden Äquivalenten. In der Linse ist es jedoch zweifelhaft, ob dieser Zyklus dieselben Funktionen ausübt, denn dort ist wenig Material für schnelles Zellwachstum oder für Fettsäuresynthese notwendig. Der oxydative Teil des Zyklus wurde zwar in der Linse gefunden, die anderen Schritte aber wurden nicht überzeugend nachgewiesen. Der Glukosemetabolismus über diesen Zyklus ist in der Linse gering, auf die gesamte verstoffwechselte Glukose bezogen. Die Glukose - 6 - Phosphatdehydrogenase ist das Schlüsselenzym dieses Zyklus. Deshalb kann der Konzentrationsabfall von 6 - Phosphoglukonat, NADPH, Gesamt-NADP und Sorbit bei PJ-behandelten Linsen Aktivitätsabfällen des Pentosephosphat- und Sorbitzyklus zugeordnet werden. So bleibt mehr Glukose - 6 - Phosphat für die Glykolyse über den Embden-Mayernofweg übrig.

Es folgt ein Überblick über die Konzentrationsveränderungen aller untersuchten Metaboliten in der Linse.

Keine Änderung:

Alpha-Ketoglutarat, NAD^+ , NADH, NAD, ADP, UDP, GDP.

Konzentrationsabfall:

K^+ , 6 - Glukonat, Sorbit, Alpha-Glycerophosphat, NADPH/NADP^+ , NADP, ATP (Trinukleotide).

Konzentrationsanstieg:

Na^+ , H_2O , Fruktose-1,6-Diphosphat, Pyruvat, NAD (gesamt) / NADP (gesamt), AMP.

De Roetth (1966) berichtet auf Grund von histochemischen Untersuchungen, daß die Cholinesterase nur auf der Vorderkapsel der Linse zu finden sei und eine 100 %ige Hemmung durch PJ erfährt. Er stellt in einer früheren Arbeit die Theorie auf, daß die Cholinesterase in der Linse beim Ionentransport durch die vordere Kapsel beteiligt ist. Falls nun dieses Enzym durch PJ genügend gehemmt wird, wird sich eine Unterbrechung oder Störung im Ionentransport durch einen gestörten Metabolismus ergeben, wobei sich dann dort Vakuolen in der Vorderkapsel entwickeln könnten, wo das Enzym normalerweise gefunder wird. Schließlich könnte dieser Prozeß zu weitergehenden Linsentrübungen führen. Der reife Katarakt wäre dann das Endresultat.

5.3 Wirkung von Echothiophat auf die Cholinesterasen im Gesamtorganismus.

In großer Übereinstimmung aller Autoren wird nicht nur von lokalem Abfall der Cholinesteraseaktivität bei Anwendung von PJ am Auge berichtet, sondern es kann auch systemische Wirkungen durch Resorption über die Mukosa der Konjunktiva und des Nasopharynx verursachen. (Haqdad et al. 1967, Willensky et al. 1967, Thoft 1968, Lipson 1969, De Roetth 1966).

PJ senkt die Aktivitäten der Cholinesterasen in allen Geweben - das Gehirn ausgenommen - , in den Erythrozyten (echte Cholinesterase) und im Blutplasma (Pseudo-Cholinesterase).

Harris et al. (1974), sowie Mittag (1970) berichten, daß PJ die "echte" Cholinesterase stärker hemmt als die Pseudo-Cholinesterase.

Harris et al. (1974) fanden bei In-vivo-Anwendung von PJ bei Katzenaugen eine ca. 70 %ige Hemmung der "echten" und eine 15 %ige Hemmung der Pseudo-Cholinesterase.

Da auch Succinylcholin und Procain von der Plasma-Cholinesterase hydrolysiert werden, ergeben sich Nebenwirkungen, auf die ich später eingehen werde.

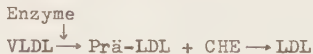
Nur Kimatura et al. (1974) zweifelten eine Wirkung von am Auge angewandten Cholinesterasehemmern auf die Serumcholinesteraseaktivität an und schlossen eine notwendige Gefährdung von Patienten aus, bei denen Succinylcholin zusammen mit am Auge angewandten PJ bei Allgemeinnarkose zur Anwendung kommt.

5.4 Wirkung von Organophosphorverbindungen auf die Serum-Lipoproteine.

Kutty et al. (1975) berichten von einem Abfall des "low-density-lipoproteins" nach einer Vergiftung mit Parathion - einem ebenfalls sehr starken Cholinesterasehemmer - was einen deutlichen Abfall der Serumcholinesteraseaktivität hervorrief.

Eine Verknüpfung von Beta-Lipoproteinen und Cholinesterase wurde schon von Lawrence und Melnick (1961) vermutet, als sie menschliche Lipoproteine biochemisch, histochemisch und mit Ultraschall untersuchten.

Ein Schema zur Darstellung von LDL in der Leber stellt sich nach Studien mit Hasen- und gereinigtem Menschen Serum - Beta-lipoprotein folgendermaßen dar:



VLDL = very low density lipoprotein

Prä-LDL = Vorstufe des low density lipoproteins

LDL = low density lipoproteins

CHE = Cholinesterase

Die von Patienten entnommenen Blutproben zeigten folgenden Gehalt an Cholinesterase, LDL und Cholesterin in Abhängigkeit von der Zeit nach Aufnahme des Cholinesterasehemmers.

Diese Zusammenhänge sind in Tabelle III dargestellt.

Tabelle III

Gehalt von Cholinesterase, LDL und Cholesterin in Abhängigkeit von der Zeit nach Aufnahme des Cholinesterasehemmers (Parathion).

Zeit (Stunden)	Cholinesterase (Tel-units)	LDL mg/100 ml	Cholesterin mg/100 ml
0	0	240	115
2	30	130	103
4	26	125	100
6	25	30	85
8	23	30	80
10	20	44	65
12	18	80	80
24	22	360	123
48	30	410	130
72	36	410	130
96	44	520	145

In diesem Fall kann keine Leberschädigung angenommen werden, da man keinen so schnellen Wiederanstieg von LDL und der Enzymaktivität vorfinden würde, auch nicht bei sich noch so schnell regenerierenden Leberzellen.

Weiterführende Experimente an mit PJ behandelten Meerschweinchen zeigten einen ebenfalls signifikanten Abfall der Serumcholinesteraseaktivität, der mit einem Abfall der Beta-Lipoproteinkonzentration verbunden war. Diesen Zusammenhang zeigt Tabelle IV.

Tabelle IV

Abfall der Serumcholinesteraseaktivität, verbunden mit dem Abfall der Beta-Lipoproteinkonzentration im Serum.

	CHE-Tel.units	Beta-Lipoprotein (Integration units)
Kontrollgruppe	26 $\pm$ 4	298 $\pm$ 25
Testgruppe	18 $\pm$ 1,7	175 $\pm$ 24
Signifikanz	p 0,01	p 0,01

Wenn die Serumcholinesteraseaktivität - wie z.B. beim Nephrotischen Syndrom - erhöht ist, ist ebenfalls die LDL-Konzentration erhöht.

Diese Feststellungen beweisen, daß Cholinesterase eine Funktion bei der LDL-Synthese hat, wobei aber der genaue Zusammenhang noch unbekannt ist.

Eine durch Cholinesterasehemmer, wie z.B. PJ, herabgesetzte Cholinesterasekonzentration vermindert auch den Serumgehalt an LDL und Cholesterin.

5.5 Wirkung von Echothiophat auf die Aminosäuren im Serum.

Pietsch et al. (1972) fanden einen Konzentrationsabfall der Aminosäuren im Serum nach der Gabe von PJ. Ein Zusammenhang mit der Ätiologie des Katarakts ist heute noch unbekannt.

Unterschiede im Gehalt von Aminosäuren bei klaren und kataraktischen Linsen werden schon von Reddy et al (1963), Charlton et al. (1968) und Gräber (1967) berichtet.

Barber (1968) fand eine frühe Akkumulation von proteogenetischen Aminosäuren im Frühstadium des senilen Katarakts, wobei folgende Arbeitshypothesen aufgestellt werden könnten:

Man könnte an eine Hemmung der Proteinsynthese verbunden mit Proteolyse, Hydrolyse oder Autolyse denken.

Der Einfluß der Linsenpermeabilität auf die Aminosäuretransportsysteme ist noch unklar. PJ könnte - neben seiner Wirkung auf die Cholinesterase - die Permeabilität der Linse für Aminosäuren ändern, störend auf den Aminosäuretransport einwirken oder nur einen deutlichen osmotischen Gradienten bewirken.

Eine frühere unpublizierte Arbeit von Pietsch (zit. in Pietsch

1972) zeigte einen ebenfalls niedrigeren Plasmaspiegel von bestimmten Aminosäuren bei Arbeitern auf, die Organophosphaten und chlorierten Kohlenwasserstoffen ausgesetzt waren. Gegenüber einer Kontrollgruppe fielen Threonin, Prolin, Iso-leucin, Ornithin und Taurin im Plasma signifikant ab. Die Bedeutungen und Gründe für diese Aminosäurenverschiebungen konnten aber nicht klar gedeutet werden.

6. Kontraindikation und Nebenwirkungen von Echothiophat.

6.1 Vor Besprechung der Nebenwirkungen möchte ich - nur summarisch - die in der Literatur für PJ gefundenen Kontraindikationen aufzählen:

Akutes Winkelblockglaukom

Glaukom mit Iridocyclitis

Bronchialasthma

Gastrointestinale Spasmen

Obstruktion des Urogenitaltraktes

Bluthochdruck

Herzinfarkt und Parkinson'sche Krankheit sind relative Kontraindikationen für PJ.

Bei persistierenden Diarrhoen, profusem Schwitzen oder Muskelschwäche sollte PJ abgesetzt werden.

6.2 Nebenwirkungen am Auge nach Anwendung von Echothiophat.

6.2.1 Iriscysten

Häufiges Auftreten von Iriscysten wurden von Axelsson und Nymann (1970), sowie von Jones und Watson (1967) berichtet. Sie betrachteten diese aber als unschädlich, weil sie nicht die Sehfunktion beeinträchtigten und nach Absetzen der Medikation verschwanden. Zugleich angewandtes Neo-synephrin = Metaoxedrin soll diese Cystenentstehung vermindern, ohne den Po-Effekt auf den Ziliarmuskel einzuschränken.

Außerdem fanden sie eine Depigmentation des Pupillensaums und

der umgebenden Iris bei einem 8 Jahre alten Jungen, der sieben Monate lang 2 mal täglich mit 0,125 %igem PJ behandelt wurde und bei einem 6 Jahre alten Mädchen, das mit 0,06 %igem PJ über vier Monate behandelt wurde. Letzteres wies aber keine Cysten auf. Miller (zit. in Hoffmann 1971) beobachtete bei 23 % seiner PJ-behandelten Patienten Iriscysten, während Payer (1969) diese nur bei 5 von 74 Augen (= 6,5 %) feststellte.

Letzterer führte ihre Entstehung weniger auf die Hyperämie der Iris, als vielmehr auf eine Oedemreaktion des Gewebes; auf die unnatürliche Flächenverteilung ihrer Schichten infolge der maximalen Miosis zurück.

6.2.2 Synechien

Axelsson und Nymann (1970) berichteten auch von der Entwicklung vorderer Synechien bei Augen mit engem Kammerwinkel, wodurch das Risiko von Winkelblockglaukomen erhöht wird.

Blanton und Pollack (1966) fanden bei ihren Untersuchungen hintere Synechien und Pigmentablagerungen auf der Linsenvorderfläche.

6.2.3 Veränderungen der Vorderkammertiefe

Die Tiefe der Augenvorderkammer hängt vom Alter, Geschlecht, Brechungsfehlern, dem Auftreten von Winkelblockglaukomen und dem Abfluß des Kammerwassers ab (Wilkie et al. 1969). Sie zitierten Romano (1968), der eine signifikante Verringerung bei 62,5 % aller glaukomatösen, linsenhaltigen Augen bei Erwachsenen fand.

Rosengren (1930, 1931) berichtet von einem durchschnittlichen Abfall der Vorderkammertiefe von 0,16 mm bei Leuten unter 45 Jahren bei Gabe von Miotika, bei älteren Leuten fand er keinen signifikanten Abfall mehr.

Tournquist (1956) dagegen fand keinen konstanten Unterschied

von der Durchschnittsnorm der Vorderkammertiefe unter dem Einfluß von Miotica bei sechs untersuchten Augen.

Wilkie et al. (1969) Untersuchungsergebnisse waren folgende:

Bei 10 Personen, die 1mal 0,125 %iges PJ erhielten, war die Verminderung der Vorderkammertiefe nach 8 Stunden statistisch, aber nicht klinisch signifikant.

Alle 15 täglich mit PJ behandelten Personen zeigten ebenfalls einen statistisch signifikanten Abfall der Kammertiefe. Diese Verringerung setzte sich sogar nach Absetzen des Mittels fort. Die vor der Behandlung bestehende Kammertiefe wurde nur langsam wieder erreicht.

Er machte eine anatomische und physiologische Alteration der Vorderkammer für den Tiefenverlust verantwortlich und warnte ebenfalls vor einem möglichen Winkelblock selbst bei solchen Augen, bei denen ein Block als unmöglich erachtet wurde.

Romano und Jackson (1964) machten einen Spasmus des M. ziliaris für die Abnahme der Vorderkammertiefe verantwortlich.

6.2.4 Auftreten von Pseudo-Pemphigoid

Von 2 Fällen eines vermutlich durch PJ induzierten Pseudo-Pemphigoids am Auge berichteten Patten et al. (1976). Der Narben-Pemphigoid ist eine progressive Krankheit der mukösen Membranen von unbekannter Ätiologie. Er befällt normalerweise beide Augen, bewirkt deren Austrocknung mit allen damit verbundenen Komplikationen.

Einseitiger Wundpemphigoid am Auge ist selten, weshalb die Autoren - ihres Wissens erstmalig - einen Bericht über klinisch-pathologische Veränderungen gaben, die auf örtliche Anwendung von PJ zurückgeführt werden könnten.

Die histopathologische Untersuchung der konjunktivalen Gewebe beider betroffener Augen zeigt eine geringe subepitheliale Fibrose ohne Akantholyse. Beim Fall Nr. 1 fanden sich nur wenige Makrophagen, im Fall Nr. 2 fanden sich keine.

Der 2. Fall zeigte eine Anfärbbarkeit der Basalmembran für

IgG, die charakteristisch für Wundpemphigoid am Auge ist. Außerdem fanden sich mehr Plasmazellen und Lymphozyten in den betroffenen Augengeweben als in den zur Kontrolle dienenden kontralateralen, nicht entzündeten Augen.

Während die Rolle von PJ bei Entzündungen noch nicht definitiv aufgezeigt werden konnte, so war dies doch bei anderen Medikamenten möglich.

Diese cholinomimetisch wirkenden Medikamente erhöhten die Entzündungsbereitschaft durch Vermehrung des zyklischen Guanin-Monophosphat. Sollte diese Beziehung zwischen einer durch PJ cholinergisch induzierten oder verstärkten Entzündung und einem Pemphigoid experimentell bestätigt werden können, wäre ein therapeutischer Weg für diese Krankheit gewiesen.

Andererseits könnte PJ die Konjunktiva durch toxische - vielleicht jodbedingte Mechanismen - schädigen.

Beide Theorien - immunologische, sowie toxische Schädigung - konnten die Autoren weder verwerfen noch bestätigen. Jedoch machte sie die lange Behandlungsdauer (6 bzw. 9 Jahre) mit PJ aufmerksam, die als hypothetischer Grund für die Entwicklung des Pseudo-Pemphigoids diene.

6.2.5 Linsentrübungen.

Über Linsentrübungen - im Gefolge von Miotica - wird schon 1954 von Kreibig (1954) berichtet. In einem Fallbericht stellt er die Entstehung eines Katarakts des hinteren Cortex der Linse nach Gabe von DFP dar. Die Linsentrübungen verschwanden aber fast gänzlich nach Absetzen des Mittels.

Bei einer 13-jährigen Patientin von Harrison (1960) entstand nach täglicher Anwendung von 0, 25 %igem DFP 3 Monate später ein vorderer subkapsulärer Katarakt, der aber 3 Wochen nach Absetzen des Mittels wieder verschwand.

Ähnliche Linsenveränderungen beschrieben Müller et al. (1960) bei 5 Glaukompatienten, die ebenfalls mit Miotica behandelt

wurden.

Diamant (1954) provozierte Änderungen an der Vorderseite der Linse bei Meerschweinchen durch nahezu letale Dosen von Cholinesterasehemmern, die er in die Karotis injizierte.

Erst die sehr ausführliche Arbeit von Axelsson und Holmberg (1966) lenkte die Aufmerksamkeit auf die Gefahr der Kataraktentwicklung bei langdauernder PJ-Anwendung. In ihrer grundlegenden Arbeit veröffentlichten sie folgende Ergebnisse:

Vermehrte Linsentrübungen fanden sie bei 39 Augen (= 50 %), die im Durchschnitt 12 Monate lang mit PJ behandelt worden waren. Sie teilten ihre Ergebnisse folgendermaßen ein:

1.) als positiv

bezeichneten sie alle Augen mit fortschreitendem Sehleistungsabfall, der nur auf neu auftretende oder sich verstärkende Linsentrübungen zurückzuführen war

2.) als fraglich

bezeichneten sie diejenigen Augen mit geringen Linsentrübungen, die aber zu keinem oder nur sehr geringem Sehleistungsabfall führten und als

3.) negativ

wurden alle Augen bezeichnet, die weder Sehschärfenabfall noch irgendwelche progressive Linsenveränderungen zeigten.

Diese Ergebnisse kann man in den folgenden Tabellen (V - IX) zusammenfassen.

Tabelle V

Häufigkeit von Linsenveränderungen nach Behandlung mit PJ
(durchschnittliche Behandlungsdauer 12 Monate).

Anzahl Augen	negativ	fraglich	positiv
78	24	15	39

Tabelle VI

Häufigkeit von Linsenveränderungen bei Augen, deren Linsen vor der Behandlung klar waren
(durchschnittliche Behandlungsdauer 13 Monate).

Anzahl Augen	negativ	fraglich	positiv
40	18	6	16

Von den 16 als positiv ausgewiesenen Augen zeigten 10 eine Sehverschlechterung von 50 % und mehr. 6 dieser Augen hatten einen Sehschärfenabfall von Visus 1,0 auf 0,3 und weniger.

Tabelle VII

Häufigkeit von Linsenveränderungen bei Augen, deren Linsen vor der Behandlung klar waren,bezogen auf die Behandlungsdauer.

Dauer (Mon.)	Anzahl Augen	negativ	fraglich	positiv
6 - 12	40	23	8	9
12 - 18	25	11	5	9
18 - 24	8	2	0	6

Bemerkenswert ist, daß sogar im ersten Behandlungsjahr etwa 22 % (= 9 Augen) definierte Linsenveränderungen zeigten. Ebenfalls ist es offensichtlich, daß ihre Häufigkeit mit zunehmender Behandlungsdauer ansteigt.

Tabelle VIII

Häufigkeit von Linsenveränderungen bei Augen, deren Linsen schon vor der Behandlung einen Katarakt aufwiesen.

Dauer (Mon.)	Anzahl Augen	negativ	fraglich	positiv
11	38	6	9	23

Von den 38 schon kataraktischen Augen verschlechterten 23 (ca. 60 %) ihre Sehleistung. Außerdem zeigten 8 von den 9 als fraglich eingestuften Augen spezifische Trübungen, ohne daß aber die Sehschärfe entweder leicht oder garnicht vermindert wurde.

Tabelle IX

Häufigkeit von Linsenveränderungen bezogen auf die Behandlungsdauer bei Augen, deren Linsen schon vor der Behandlung einen Katarakt aufwiesen.

Dauer (Mon.)	Anzahl Augen	negativ	fraglich	positiv
6 - 12	38	7	12	19
12 - 18	18	1	4	13

Man bemerkt einen offensichtlichen Anstieg der positiven Fälle mit Zunahme der Behandlungsdauer. Schließlich ist noch zu bemerken, daß von 13 ein Jahr und länger mit 0,25 %igem PJ-behandelten Augen 11 (ca. 84 %) als positiv gewertet wurden. Von 21 mit 0,06 %igem PJ über ein Jahr oder mehr behandelten Augen waren nur 10 (47 %) positiv. Daraus läßt sich auf eine konzentrationsabhängige Linsenschädigung schließen.

Die am frühesten zu beobachtenden Veränderungen bestehen in kleinen Vakuolen, die unmittelbar unter der vorderen Linsenkapsel gelegen sind. Früher oder später legen sich diese zu Ketten oder ähnlichen Gebilden aneinander. Zur gleichen Zeit und in derselben Region entstehen Trübungen, die ebenfalls klein sind und ein wolleähnliches oder moosiges Aussehen haben. Diese aggregieren allmählich zu unregelmäßigen Flecken und Streifen.

Zudem wird in PJ-behandelten Augen eine fortschreitende Kernsklerose der Linse gefunden, die eine progressive Refraktionsveränderung in Richtung Myopie verursacht. Diese Modifizierung wird aber nicht bei senilem Katarakt beobachtet.

Das Auftreten einer speziellen Art von subkapsulären Linsentrübungen und von Kernsklerosen läßt den Schluß zu, das PJ eine kataraktogene Wirkung hat.

Aber nicht nur die beiden Schweden, sondern auch die Amerikaner De Roeth et al. (1966) fanden spezifische Linsentrübungen. Ihre Ergebnisse decken sich mit denen der Schweden, nur fanden sie in 15 % von menschlichen Kataraktlinsen, die kein

Glaukom hatten und auch nicht mit Miotica behandelt worden waren diese subkapsulären Vakuolen der Linsenvorderseite. Sie schlossen daraus, daß diese Veränderungen nicht ausschließlich auf PJ zurückzuführen sind. Sie stellen eine Arbeitshypothese auf, wie die Hemmung der Cholinesterase mit dem Ionen-transport, dem Metabolismus und der damit zusammenhängenden Vakuolenbildung korreliert.

Shaffer (1966) berichtet von 78 mit PJ behandelten Augen, bei denen in 50 % (39 Augen) eine Vermehrung der Linsentrübung festgestellt wurde.

Von 40 vorher klaren Linsen trübten sich 16, wovon 6 einen Visusverlust von 20/20 auf 20/70 in einem Jahr hinnehmen mußten.

Auch Shaffer (1966) fand eine Dosisabhängigkeit bei der Kataraktentstehung.

Bei 0,06 %igem PJ 2 mal täglich während eines Jahres gegeben, entwickelten 10 von 20 Augen Trübungen, während bei 0,25 %igem PJ 11 von 13 Augen Trübungen zeigten. Diese Veränderungen waren von derselben spezifischen Art, die schon die schwedischen Forscher beschrieben hatten.

Shaffer (1966) glaubte auch, daß die Linsen von Patienten über 60 Jahren anfälliger für Kataraktentwicklung nach PJ-Behandlung seien als die von jüngeren Leuten.

Thoft (1968) kam in Bezug auf die Katarakthäufigkeit und Kataraktspezifität nicht zu denselben Ergebnissen wie die vorher zitierten Autoren. Er fand, daß die Linsenveränderungen mehr im Kern und auf der Rückseite gelegen seien.

Er stellt die Existenz von spezifischen, dem PJ anzulastenden Linsenveränderung in Frage. Er fragt sich sogar, ob es überhaupt Linsenveränderungen gäbe, die man als "PJ-spezifische Katarakte" bezeichnen könnte.

Nordmann und Gerhard (1970) fanden keine Verschlechterung bei Instillation von PJ. Sie glaubten das seltene Auftreten von Katarakten auf die Anwendung ihres Therapieprinzips zurückzuführen

ren zu können, das nur das schwächste Mioticum mit der geringsten Konzentration erlaubt, mit dem der Augeninnendruck noch normalisiert werden kann.

Bei tierexperimentellen Untersuchungen zu der Frage, ob PJ Katarakt induzieren kann, machten Kaufmann et al. (1977) in zwei Versuchsreihen folgende Erfahrungen:

16 Augen von Cynomolgus-Affen entwickelten nach PJ-Installation subkapsuläre Katarakte der Linsenhinterfläche und 15 Augen solche auf der Linsenvorderfläche.

Die nur mit der Verdünnungsflüssigkeit behandelten Linsen blieben klar.

Die Katarakte in den PJ-behandelten Augen ähnelten stark denen, die beim Menschen nach PJ-Behandlung gefunden wurden.

6.2.6 Akkommodationsspasmus

Eine weitere, starke Nebenwirkung stellt der über das erwünschte Maß hinausgehende Akkommodationsspasmus des M. ciliaris dar, der manchmal zum Absetzen des Mittels zwingen kann. Dieser Spasmus kann auch zu Linsenzittern führen.

6.2.7 Myopie

Eine medikamenteninduzierte Myopie wird sehr häufig bei jungen Leuten beobachtet. Wenn dieser Effekt bei Altersweitsichtigkeit eintritt, ist er häufig willkommen, da dann die Patienten möglicherweise auf eine Lesebrille verzichten können.

6.2.8 Netzhautablösung

Eine besonders kritische Nebenwirkung ist die von mehreren Autoren beobachtete Netzhautablösung (Drance 1965, Payer 1969). Man muß sich jedoch vor Augen führen, daß viele Glaukomaugen schon degenerierte Netzhautbezirke oder kleine Netzhauteinrisse haben. Das Miotikum ist dann nur noch ein die Netzhautablösung beschleunigendes Agens, nicht aber die

eigentliche Ursache. Knapp (1968) meint, daß der starke Ziliarspasmus bei degenerierter Netzhaut zur Ablatio führen kann.

6.2.9 Weitere Nebenwirkungen

Schleiersehen, sowie der schon erwähnte Pupillenblock und das induzierte Winkelblockglaukom, welche oft zum Absetzen des Mittels zwingen (Jones und Watson 1967).

Kopf und Brauensmerzen.

6.3 Systemische Nebenwirkungen von Echothiophat

Aber nicht nur am Auge zeigt die Anwendung von PJ Nebenwirkungen, sondern überall im Körper - entweder durch erhöhte Acetylcholinwirkung oder erniedrigte Spiegel der beiden Cholinesterasen.

Bevor man sich aber mit dem Abfall der Cholinesteraseaktivitäten beschäftigen kann, muß man sich die verschiedenen Bestimmungsmethoden betrachten.

6.3.1 Quantitative Bestimmungsmethoden für die beiden Cholinesterasen

Marynen de Preter und Hermans G. (1972) verwendeten für die Untersuchung von Cholinesteraseaktivitäten zwei Methoden:

1.) die manometrische Methode von Warburg (beschrieben in: Hermans G. und Marynen-de-Preter (1972)).

Hierbei wird die Menge an CO_2 gemessen, die aus einem Bicarbonatpuffer durch Essigsäure freigesetzt wird. Diese Essigsäure entsteht bei der Hydrolyse des Acetylcholins durch Acetylcholinesterasen. Die Aktivität wird in $\text{ml CO}_2 \text{ min.}^{-1}$. ml^{-1} Serumaktivitätseinheiten (U) ausgedrückt.

Die normalen Aktivitäten betragen bei

a) der Pseudocholinesterase 76,7 U

b) der Acetylcholinesterase 48,3 U

2.) die elektrometrische Methode von Michel (beschrieben in: Hermans G. und Marynen-de-Preter (1972)).

Hier wird die Cholinesteraseaktivität durch die Abnahme des pH in einem Puffersystem gemessen, die auf Säureproduktion zurückzuführen ist.

Die Cholinesteraseaktivität wird in Δ -pH / Std. ausgedrückt.

Der Δ -pH ist also der pH-Abfall, der von einem ml Plasma oder 1 ml Erythrozyten in einer Stunde hervorgerufen wird.

Er wird auch Cholinesterasezahl genannt.

Die mit dieser Methode gefundenen normalen Cholinesteraseaktivitäten betragen für die

a) Pseudocholinesterase

Δ -pH / Std.: 0,40 bis 1,0 bei Davis (zit. in: Hermans G., Marynen-de-Preter (1972))

Δ -pH / Std.: 0,60 bis 1,2 bei Humphreys (1963)

Δ -pH / Std.: 0,53 bis 1,24 bei Alfano (1966)

b) Echte Cholinesterase

Δ -pH / Std.: 0,51 bis 1,0 bei Davis (zit. in: Hermans G., Marynen-de-Preter (1972))

Δ -pH / Std.: 0,60 bis 1,1 bei Humphreys (1963)

Δ -pH / Std.: 0,60 bis 1,2 bei Wahl und Tyner (1965)

De Roethth (1966) und Wilensky (1967) verwendeten die colorimetrische Methode von Hestrin (1949). Sie setzten 5 mal 10^{-3} M Acetylcholin als Substrat ein. Die Enzymaktivität wurde dann in Mikromol des hydrolysierten Acetylcholins pro ml (Serum, Erythrozyten) pro Stunde angegeben.

Auch Ben-Door und Weisenberg (1966) benutzten neben der Methode von Ellmann (1961) oben genanntes Verfahren, wobei identische Ergebnisse bei beiden Methoden gefunden wurden.

Normalwerte:

im Plasma: $\pm$ 110 (Micromol ACH hydrolysiert durch 1 ml Serum in einer Stunde)

in Erythrozyten: $\pm$ 394 (Micromol ACH hydrolysiert durch 1 ml Erythrozyten in einer Stunde).

Ellis (1967) verwendete die von Mac-Donald et al. (1952) beschriebene elektrometrische Bestimmung für die Erythrozyten-cholinesteraseaktivität im Vollblut. Hier lagen die Durchschnittswerte für gesunde Individuen bei 0,564 Δ -pH Einheiten / Std.

Da diese Technik aber Vollblut und Acetylcholin als Substrat verwendet, beinhaltet dieser Wert auch etwas Plasmacholinesteraseaktivität, die etwa 11 % der Gesamtaktivität beträgt.

Ellis und Esterdahl (1967) untersuchten 29 Kinder vor der Behandlung mit PJ und fanden Normalwerte von 0,390 bis 0,710 Δ -pH-Einheiten. Der Durchschnittswert betrug 0,546 pH-Einheiten.

Hiscox und McCulloch (1966) verwendeten bei ihren Messungen der beiden Cholinesteraseaktivitäten die Methode nach Kalow und Lindsay (1955). Bei dieser Methode werden die Aktivitätseinheiten (U) in Mikromol Acetylcholin ausgedrückt, die pro Minute von einem Gramm getrockneter Erythrozyten bei 37° C hydrolysiert werden.

Der gefundene Normalwert betrug 18,7 $\pm$ 3,1 U.

Bei der Plasmacholinesterase werden die Aktivitätseinheiten (U) in Mikromol Acetylcholin ausgedrückt, die pro ml Plasma bei 37° C hydrolysiert werden.

Der Normalwert betrug 205,7 $\pm$ 37,8 U.

6.3.2 Hemmung der echten- und Pseudo- Cholinesterase nach Gaben von Echothiophat

Hermans G. und Marynen-de-Preter (1972) verwendeten 0,125 %ige und 0,06 %ige PJ-Lösungen, maßen die Pseudocholinesteraseaktivitäten bei 10 schielenden Kindern und kamen zu folgenden Ergebnissen:

- 1.) Der Abfall der Pseudocholinesteraseaktivität ist rapide. Nach 8 Tagen ist sie unter dem normalen Mindestwert, nach 14 Tagen kann sie sehr niedrig sein: zwei mal war sie unter 0,25 Δ -pH / Stunde.
- 2.) der Aktivitätsabfall ist umso größer, je höher die Konzentration ist, oder je häufiger das Medikament verwendet wird.
- 3.) Die normale Pseudocholinesteraseaktivität wird sehr häufig ca. einen Monat nach Absetzen des PJ wieder erreicht.

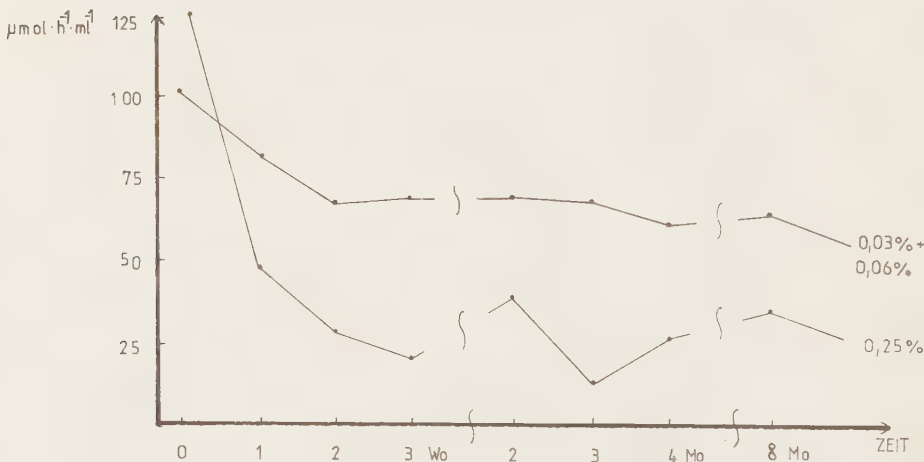
Auch De Roetth et al. (1966) fanden eine Hemmung der Plasma-cholinesterase durch PJ.

Bei 0,25 %iger Lösung wurden 75 - 80 % des Enzyms im Plasma gehemmt, während bei 0,06 %iger und 0,03 %iger Lösung nur 35 - 40 % des Enzyms gehemmt wurde. Diese Ergebnisse wurden bei Erwachsenen gefunden, die 2 mal täglich in jedes Auge 2 Tropfen 0,25 %ige PJ-Lösung bekamen bzw. 0,03 %ige oder 0,06 %ige Lösung.

Abbildung 3 zeigt die von De Roetth et al. (1966) bestimmten Enzymaktivitäten in Abhängigkeit von der Zeit bei Verwendung von verschiedenen PJ-Konzentrationen im Plasma.

Abbildung 3

Enzymaktivitäten im Plasma in Abhängigkeit von der Zeit bei Verwendung verschiedener PJ-Konzentrationen.

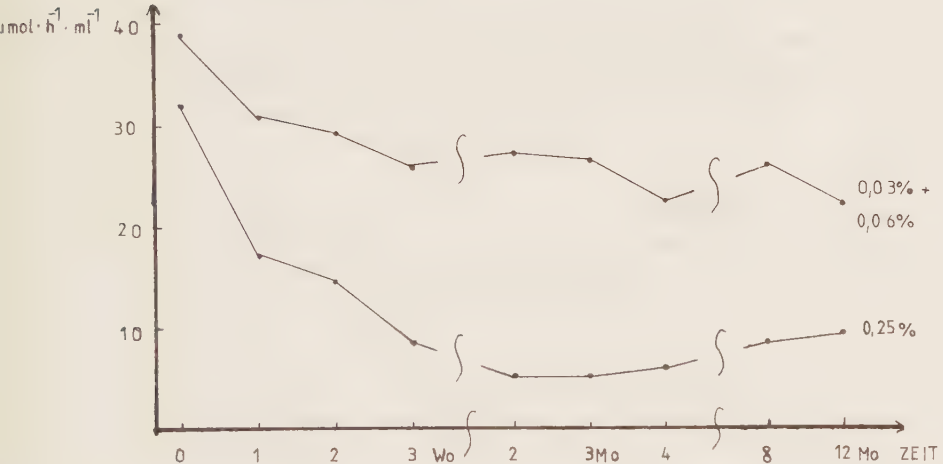


Diese obengenannten Enzymspiegel wurden nach einmonatiger Behandlungsdauer erreicht und blieben im Wesentlichen ein Jahr unverändert.

Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei den Aktivitätsbestimmungen der echten Cholinesterase in den Erythrozyten gefunden. Abbildung 4 zeigt die Enzymaktivitäten der echten Cholinesterase in den Erythrozyten in Abhängigkeit von der Zeit bei verschiedenen PJ-Konzentrationen.

Abbildung 4

Enzymaktivitäten in den Erythrozyten in Abhängigkeit von der Zeit bei Verwendung verschiedener PJ-Konzentrationen.



De Roeth et al. (1966) interpretierten den Aktivitätsabfall in den Erythrozyten bei der Verwendung von 0,25 %igem PJ wie folgt:

- 1.) Nach einer Woche ist der Abfall der Cholinesteraseaktivität beachtlich.
- 2.) Nach dreiwöchiger Behandlung liegt der CHE-Spiegel 30 % unter dem Normalwert.
- 3.) Nach mehreren Jahren kann die Cholinesteraseaktivität bis auf 5 % des Normalwertes sinken.
- 4.) Der Aktivitätsabfall von Pseudo- und echter Cholinesterase verläuft parallel.

Hiscox und McCulloch (1966) untersuchten 39 Patienten mit primärem Weitwinkelglaukom. Sie verwendeten PJ in 0,06 %iger,

0,125 %iger und 0,25 %iger Lösung bei einer Dosierung von einem Tropfen in jedes Auge alle 12 Stunden. Sie bestimmten die Erythrozyten- und Plasmacholinesteraseaktivitäten vor, während und nach der Behandlung mit PJ mit der Methode von Kalow und Lindsay (1955).

Ihre Ergebnisse sind in den Abbildungen 5 bis 8 dargestellt. Abbildung 5 zeigt den durchschnittlichen Abfall der Erythrozytencholinesteraseaktivität bei Verwendung von 0,125 %igem PJ während 20 Wochen bei 6 Patienten.

Abbildung 5

Durchschnittlicher Abfall der Erythrozytencholinesteraseaktivität bei Verwendung von 0,125 %igem PJ im Laufe von 20 Wochen.

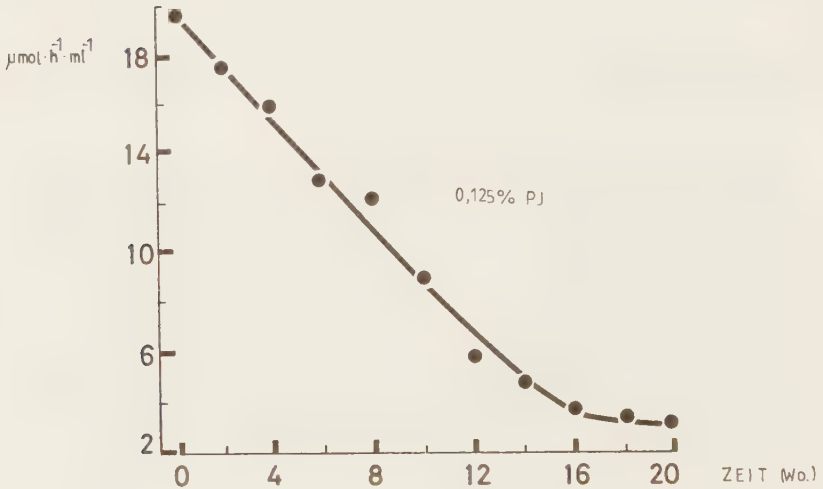
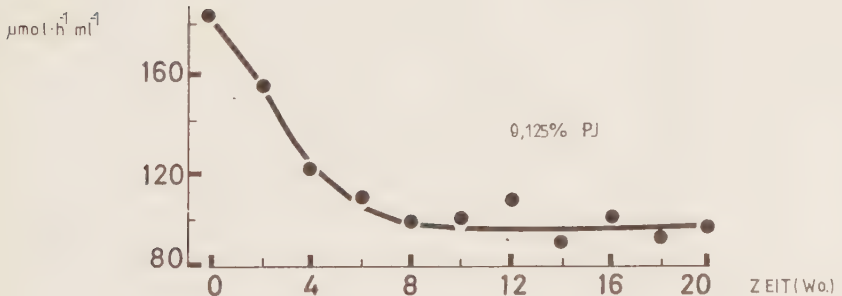


Abbildung 6 zeigt den durchschnittlichen Abfall der Plasma-Cholinesteraseaktivität bei 6 mit 0,125 %igem PJ behandelten Patienten.

Abbildung 6

Durchschnittlicher Abfall der Plasmacholinesteraseaktivität bei Verwendung von 0,125 %igem PJ während 20 Wochen.



Bei Verwendung von 0,06 %igem PJ werden ähnliche Kurvenverläufe gefunden.

In Abbildung 7 und 8 werden das Wiederaansteigen der Erythrozyten- und Plasmacholinesteraseaktivität nach Beendigung der Behandlung gezeigt, die 20 Wochen lang dauerte.

Abbildung 7

Wiederanstieg der Erythrozytencholinesteraseaktivität nach Ende der Behandlung mit 0,125 %igem PJ.

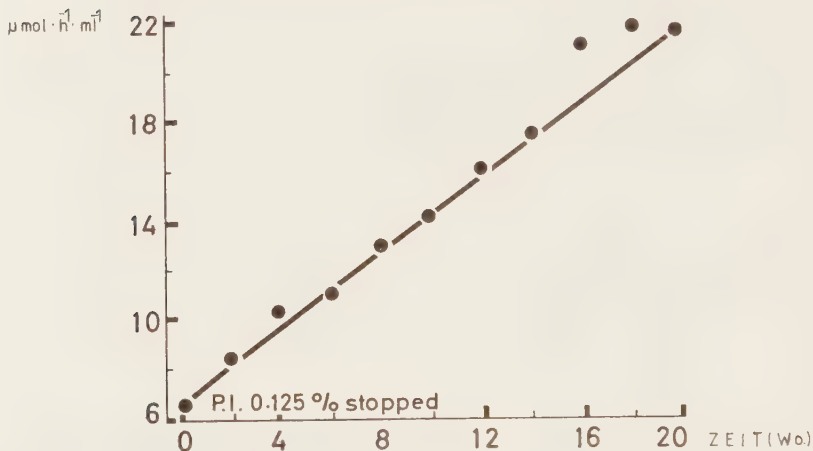
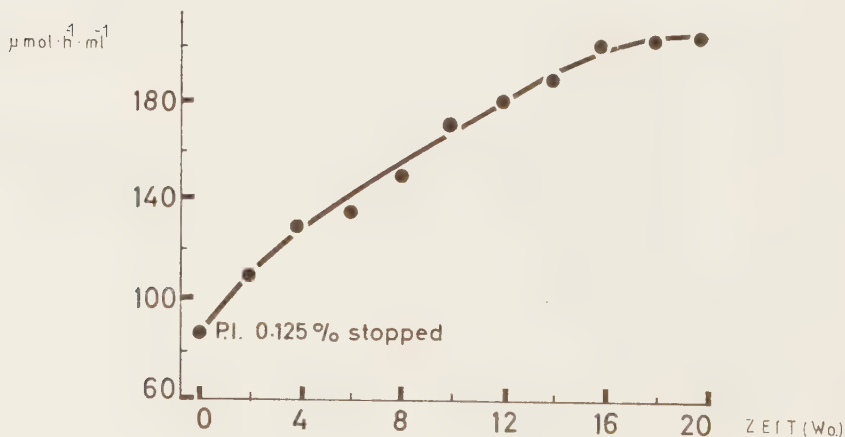


Abbildung 8

Wiederanstieg der Plasmacholinesteraseaktivität nach Ende der Behandlung mit 0,125 %igem PJ.



Nach Absetzen des Mittels vergingen etwa 8 Wochen bis die Plasmacholinesteraseaktivität wieder normale Werte erreichte. Nochmals 6 bis 8 Wochen dauerte es, bis die Erythrozytencholinesteraseaktivität wieder Normalwerte erreichte. Diese Zeitspanne von ca. 4 Monaten hängt wahrscheinlich mit der durchschnittlichen Lebensdauer der Erythrozyten zusammen.

De Roethth (1966) stimmt mit Leopold et al. (1959) darin überein, daß es keine direkte Beziehung zwischen der Höhe der Blut-CHE-Aktivität und systemisch-toxischen Reaktionen gibt. Sie beobachteten bei fast jedem mit PJ behandelten Patienten verminderte Cholinesteraseaktivitäten, jedoch hatte nur eine geringe Anzahl von Patienten systemische Symptome. De Roethth berichtet von einer 72-jährigen Patientin, die nur noch 5 % der normalen Blutcholinesteraseaktivität hatte, aber dennoch keine systemischen Nebenwirkungen aufwies.

Anderer Meinung waren Wahl und Tyner (1965), die eine enge Beziehung von niedrigen Blutcholinesterasespiegeln und systemischen Nebenwirkungen sahen.

Ellis und Esterdahl (1967) untersuchten die Wirkung von örtlich am Auge angewandten PJ auf die Cholinesteraseaktivitäten bei Kindern.

Bei allen untersuchten Kindern fiel die Cholinesteraseaktivität ab. Sie stellten große individuelle Unterschiede bei der Höhe des Aktivitätsabfalles fest, nämlich Aktivitätsverluste von 15 bis 77 % der Ausgangswerte. Der durchschnittliche Abfall betrug 48 % (Standardabweichung $\pm$ 16,2 %). Die meisten Patienten tolerierten Blutcholinesterasespiegel von 20 bis 25 % des Normalwertes und viele Patienten waren auch bei Werten bis zu 5 % der Norm symptomlos.

Auch Ellis und Esterdahl (1967) glaubten, daß es keine definitive Beziehung zwischen Blut- und Gewebescholinesterasewerten gibt.

Jedoch sind die Blutcholinesterasespiegel immer erniedrigt,

wenn die Gewebechoolinesteraseaktivitäten gering sind.

Wahl und Tyner (1965) fanden bei ihren Untersuchungen mit 0,0625 %igem PJ, daß bei allen Patienten die Erythrozytencholinesteraseaktivitäten unter den Normalwerten lagen, wenn sie die Tropfen länger als 2 1/2 Monate verwendeten.

Einige Patienten hatten aber normale Plasmacholinesteraseaktivitäten, selbst nach mehreren Monaten Behandlung mit PJ.

Ben-Door und Weisenberg (1966) untersuchten 42 mit PJ behandelte Personen im Alter von 32 bis 76 Jahren auf den Aktivitätsabfall der Blutcholinesterase. Die nachfolgende Tabelle X zeigt ihre Ergebnisse.

Tabelle X

Abfall der Blutcholinesteraseaktivität bei 42 Personen mit PJ-Konzentration von 0,06 % und 0,250 %.

CHE-Aktivität	Anzahl der Patienten	Patienten in %
normale Aktivität	27	64
Abfall von 30 %	6	14,4
Abfall von 50 %	5	12,2
Abfall von 75 %	3	7,1
Abfall von mehr als 75 %	1	2,2

Die Behandlungsdauer lag zwischen einer Woche und zwei Jahren, im Durchschnitt betrug sie ein Jahr. Die verwendeten Konzentrationen lagen zwischen 0,06 % und 0,250 %.

Es wurden aber nicht nur Untersuchungen am Menschen unternommen. Willensky et al. (1967) bestimmten den Aktivitätsabfall von Cholinesterasen im Blut und Gewebe von Albinokaninchen.

In deren Blut, das nur 25 % der menschlichen Cholinesteraseaktivität besitzt, wurde nach Verwendung von 0,5 %igen PJ-Augentropfen 93 % der Erythrozytencholinesteraseaktivität und 86 % der Plasmacholinesteraseaktivität gehemmt.

Bei der Verwendung von 0,06 %igem PJ betrug der Abfall bei

der Erythrozytencholinesteraseaktivität 66 % und bei der des Plasmas 50 %.

Bei den verschiedenen untersuchten Geweben fanden sie einen Aktivitätsabfall der Gewebescholinesterasen von 69 % im Colon, 86 % im Ziliarkörper, 80 % in der Retina und 61 % im N.opticus bei Verwendung von hohen PJ-Konzentrationen (0,5%), während bei 0,06 %igem PJ das Gehirn, der Vagus und N.ischiaticus keinen Aktivitätsverlust zeigten.

Der wichtigste Schluß dieser Arbeit ist, daß die Hemmung der Cholinesterase in Geweben - anders als im Blut - in Beziehung zu systemischen Nebenwirkungen stehen kann.

Humphreys und Holmes (1963) stellten die Theorie auf, daß die Blutcholinesterase einen Puffer für Organophosphate wie z.B. PJ darstellt. Wenn nämlich die Blutcholinesterase merklich reduziert ist, können diese Organophosphate die Gewebescholinesterase direkter angreifen und so systemische Toxizität hervorrufen.

Systemische Wirkungen auf Grund der Giftigkeit der Cholinesterasehemmer beruhen also auf einer Verringerung der Menge an echter Cholinesterase und der nachfolgenden Anhäufung von endogenem Acetylcholin in Nervengeweben und Effektororganen.

Diese an Geweben gebundene sogenannte echte Cholinesterase wird in den grauen Zellen des Gehirns, den praeganglionären Fasern des sympathischen Ganglions, den prae- und postganglionären Fasern des sympathischen Ganglions und in den Erythrozyten gefunden, während die sogenannte Pseudo-Cholinesterase im Plasma, in sensorischen Ganglien, in Leberzellen, in spinalen und peripheren autonomen Ganglien und im glomus caroticum gefunden wird.

6.2.3 Wirkungen auf Gastrointestinaltrakt und Drüsen

Bei der Anhäufung von Acetylcholin im Gastrointestinaltrakt beobachtet man folgende Nebenwirkungen:

Krämpfe des Magen- und Darmkanals
Kolikartige abdominelle Schmerzen
Durchfälle auf Grund von vermehrter Darmsekretion
Übelkeit und Erbrechen.

Bei den Drüsen ergibt sich eine erhöhte Sekretion.
Salivation und Tränenfluß sind vermehrt. Auch von Rhinorrhoe
wird berichtet.

Im Bronchialbaum kann eine Sekretvermehrung zusammen mit der
Bronchokonstriktion zu Atembeschwerden und Hustenreiz führen,
was besonders bei Asthma eine ernste Komplikation darstellen
kann. Sie kann sich bis zum Lungenödem ausweiten.

Ebenfalls kann sich profuses Schwitzen wegen der Wirkung auf
die cholinergen sympatischen Schweißdrüsen einstellen.

Am Herzen kann sich Bradykardie einstellen. Der Blutdruck
wird erniedrigt.

An den Muskeln werden Schwäche und Zittern beobachtet. Bei
höhergradiger Vergiftung kann sich sogar eine Paralyse ent-
wickeln.

Hiscox und MxCulloch (1965) berichten von Schläfrigkeit,
Angstgefühlen, emotionaler Labilität, Ataxie, Konvulsionen,
Koma, Cheyne-Stokes'scher Atmung, Depression von Atmungs-
und Kreislaufzentren als Folge von ZNS-Wirkungen von Anti-
cholinesteraseagentialen.

6.2.4 Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten

Die herabgesetzte Pseudo-Cholinesteraseaktivität interferiert
mit der Wirkung von verabreichten Medikamenten.

Brodie et al. (1948) und Kalow (1952) zeigten, daß die Plas-
macholinesterase die Hydrolyse von Lokalanästhetika ein-
schließlich Procainhydrochlorid katalysiert.

Downs (1966) berichtet von toxischen Reaktionen auf Procain-
gabe bei Patienten, die eine hereditäre, atypische Plasma-

cholinesterase hatten.

Wood-Schmith et al. (1968) und Reidenberger et al. (1972) beobachteten bei Patienten mit verminderter Plasma-Cholinesterase auf Grund von Thyreotoxikose, schwerer Anaemie, Leberdysfunktionen oder anderer Krankheiten Nebenwirkungen bei Procaindosen, die unter den normalerweise als toxisch erachteten Dosen lagen.

Ellies und Littlejohn (1974) untersuchten die Veränderungen der Procainhydrolyse bei 20 Patienten, die einer lokalen Behandlung mit PJ unterzogen worden waren und bei 36 Patienten, die keiner Behandlung mit PJ unterworfen worden waren. Die mit PJ behandelte Gruppe zeigte einen Abfall der Hydrolysefähigkeit bei Acetylthiocholin von 52,3 % und von 50,9 % bei Procain verglichen mit der Kontrollgruppe.

Nun kann man Localanaesthetica je nach ihrer Molekularstruktur in 2 Gruppen einteilen:

In der ersten Gruppe besteht eine Esterverbindung in der Zwischenkette zwischen der Aminogruppe und dem aromatischen Ring. Hierzu gehören:

Procain, Tetracain, Piperocain, Chloroprocain, Hexylcain und Butacain.

Diese Lokalanaesthetika der Estergruppe werden durch Hydrolyse inaktiviert, die durch die Plasmacholinesterase katalysiert wird (Greene 1968).

In die zweite Gruppe gehören Amide, wobei die Amidbindung zwischen dem aromatischen Ring und der Amidogruppe gelegen ist. Vertreter dieser Art sind:

Lidocain, Dibucain, Mepivacain.

Diese Medikamente werden nicht signifikant durch die Pseudo-Cholinesterase des Serums hydrolysiert.

Ellis und Littlejohn (1974) schlossen, daß bei mit PJ behan-

delten Patienten toxische Reaktionen auf Lokalanästhetika der Estergruppe schon bei niedrigeren Dosen als bei normalerweise sichereren Dosen auftreten können.

Eilderton et al. (1968) fanden keine definitive Korrelation zwischen der Behandlungsdauer mit PJ und mittleren Hydrolysegeschwindigkeit von Procain und Benzoylcholin bei Mann und Frau.

Aber nicht nur das Procain, sondern auch das als Muskelrelaxans verwendete Succinylcholin (Suxamethonium) wird zum allergrößten Teil durch enzymatische Hydrolyse von der Plasma-cholinesterase gespalten und damit inaktiviert.

Falls die Pseudo-Cholinesterase total fehlt, hängt die Recurarisierungsgeschwindigkeit von der spontanen Hydrolyse ab, die aber sehr langsam verläuft. Foldes et al. (1963) beobachteten, daß bei einer Reduzierung der Pseudo-Cholinesteraseaktivität um 50 % eine Verdoppelung der Apnoedauer nach intravenöser Gabe von Succinylcholin resultiert.

Marynen-de-Preter und Hermans G. (1972) beobachteten eine zwei-stündige Kurarisierung nach der Gabe von 1, 25 µg Succinylcholin / kg Körpergewicht bei einem Patienten in ausgezeichnetem Allgemeinzustand. Seine Pseudo-Cholinesteraseaktivität betrug 0,27 Δ pH/Std.; die Schwester des Patienten hatte 0,42 Δ pH/Std. Hier handelt es sich um einen Homozygoten und eine Heterozygote mit atypischer Pseudo-Cholinesterase. Eine Vergiftung mit Cholinesterasehemmern konnte ausgeschlossen werden.

Stoddart (1960) meint, daß die von den atypischen Pseudo-Cholinesterasen verursachte Kurarisierung nach Succinylanwendung länger dauert als die durch Krankheiten bedingten Enzymaktivitätsabschwächungen.

Da PJ die Pseudo-Cholinesterase im Blut hemmt, kann eine verlängerte Kurarisierung nach Succinylcholingabe eintreten.

Pantuck (1966) berichtet von einem gesunden 12 Jahre alten Knaben mit kongenitalem Glaukom, der zum Kryokautern des linken Auges überwiesen wurde. 40 mg Succinylcholin wurde zur Erleichterung der endotrachealen Intubation gegeben, wobei sich eine verlängerte Apnoe einstellte. 15 Minuten nach Beendigung der Operation wurde ein Nervenstimulator am Unterarm und Handgelenk angebracht. Die mechanische Antwort auf die Stimulation des N. ulnaris am Handgelenk zeigt, daß die neuromuskuläre Übertragung intakt war. Nach nochmaliger intravenöser Gabe von 20 mg Succinylcholin verschwand die muskuläre Reaktion auf die Reizung des N. ulnaris vollständig und konnte auch 10 Minuten lang nicht ausgelöst werden. Sie kehrte zu der ursprünglich beobachteten Höhe schrittweise während der nächsten 5 Minuten zurück.

Daraufhin wurde die Pseudo-Cholinesteraseaktivität des Kindes gemessen, die nur 30 % des normalen Wertes betrug. Die genetische Anamnese enthüllte keine abnormalen Varianten der Pseudo-Cholinesterase. Der Patient nahm jedoch 2 mal täglich 0,125 %ige PJ-Augentropfen während 9 Monate, was die verlängerte Apnoe nach Succinylcholingabe erklärt.

Geszetes (1966) berichtet von einem weiteren Fall von Apnoe nach Succinylcholinanwendung die 5 1/2 Stunden andauerte und nicht auf genetischen oder krankheitsbedingten Ursachen beruhte, sondern auf PJ-Anwendung.

Die beiden Autoren empfahlen auf Grund ihrer Erfahrungen, daß der Anaesthesist vor der Narkose nach dem Gebrauch von PJ-Augentropfen fragen sollte. Wenn ein Patient PJ verwendet, sollte der Pseudo-Cholinesterasespiegel präoperativ bestimmt werden und Succinylcholin mit Vorsicht verwendet werden.

Ellis und Littlejohn (1974) sind sogar der Meinung, daß man die Anwendung von Succinylcholin bei Patienten vermeiden sollte, die bis zu etwa 6 Wochen vor der Operation mit PJ behandelt worden waren.

Fryer (zit.in Kinyon (1969)) beobachtete bei Arbeitern, die Organophosphatinsektizide herstellten, einen erniedrigten Cholinesterasespiegel im Blut. Kinyon (1969) schloß daraus, daß PJ keinem Patienten verabreicht werden dürfte, der beruflich ständig Anticholinesteraseagentien ausgesetzt ist.

7. Vergiftungen mit Echothiophat.

In der Literatur wird nicht nur von Nebenwirkungen des PJ berichtet, sondern auch von akuten Vergiftungsfällen. Die Vergiftung mit Phosphorsäureestern entsteht durch eine Überschwemmung mit körpereigenem Acetylcholin.

Hallet und Cullen (1972) sahen einen glaukomatösen Mann, der sich eine Vergiftung durch seine PJ-Augentropfen zuzog und so in eine akute cholinerge Krise kam. Er wurde mit folgenden Symptomen in eine Rettungsstation eingewiesen:

Er war blaß, schien agitiert und schwitzte profus. Er hatte die Augen geöffnet und atmete, war aber andererseits gänzlich gelähmt. Außer einigen unverständlichen Lauten war er stumm. Ziemlich auffallend waren Muskelfaszikulationen, die bei allen quergestreiften Muskeln zu sehen waren. Der Blutdruck betrug 120/84. Die Herzfrequenz war 60 Schläge pro/Min.

Bei der allgemeinen physikalischen Untersuchung fielen exzessive Tränen- und Speichelabsonderungen auf. Das Sekret staute sich im Pharynx. Außerdem waren hyperaktive Darmgeräusche und häufiger Flatus vorhanden.

Bei der neurologischen Untersuchung fand man stechnadelkopfgroße Pupillen und eine Hyperreflexie, während das Babinski'sche Zeichen und Herdzeichen negativ waren.

Diese Untersuchung zeigte also die klassischen Merkmale einer Muscarinvergiftung:

Miose, Diaphoresis, Salivation, Lakrimation, hyperaktive Eingeweide und Bradycardie.

Auch die Zeichen einer Nikotinvergiftung wurden beobachtet: Faszikulationen und Lähmungserscheinungen.

Dies wäre der erste Bericht einer Vergiftung mit PJ-Augentropfen - abgesehen bei der Behandlung der Myasthenia gravis - wo schon mehrere Fallberichte über PJ-Vergiftungen vorliegen (Osserman et al. (1961).

In der umseitig zitierten Arbeit finden sich außer diesem Hinweis keine weiteren Angaben über Vergiftungen mit PJ.

Wulfsohn et al. (1966) beschrieben eine akute Vergiftung nach intrakutaner PJ-Injektion.

Ein 37-jähriger Arzt ließ sich 0,5 mg PJ in den Unterarm spritzen, um dessen lokalanaesthetischen Effekt zu beobachten. Es entstand auch eine lokale Anaesthesie in dem infiltrierten Bereich, die einige Stunden anhielt.

Der Arzt, der die anticholinesteratische Wirkung von PJ unterschätzt hatte, begann sich schwach zu fühlen, es wurde ihm schlecht, er wurde blass und er schwitzte. Er bekam Durchfall, sonderte exzessiv Speichel ab und erbrach etwa eine Stunde nach der Injektion. Sein Blutdruck war normal, während seine Herzfrequenz auf 50 bis 66 Schläge pro Minute sank.

4 Stunden nach der Spritze klangen die akuten Symptome ab und er wurde entlassen.

Einige Stunden später verschlechterte sich sein Befinden wieder. Zu den vorher bestehenden Beschwerden kamen noch substernale Schmerzen. Sein Blutdruck betrug 110/65 mmHg, die Pulsfrequenz war 62. Das EKG war normal.

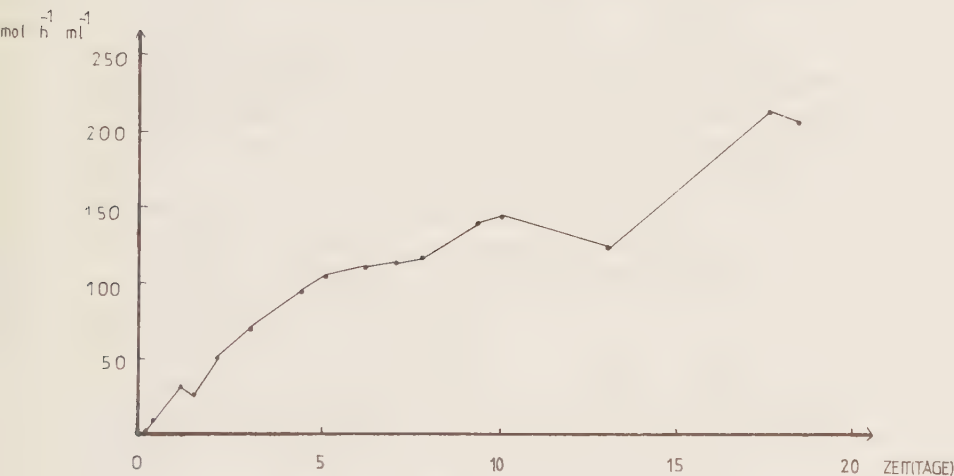
Er bekam 0,4 mg Atropin alle 4 Stunden während der nächsten 36 Stunden. Sein Zustand verbesserte sich allmählich und 48 Stunden nach der PJ-Injektion wurde er wiederum entlassen.

Die abgenommenen Blutproben zeigten ein totales Fehlen der Pseudo-Cholinesteraseaktivität und eine Hemmung der Erythrozytencholinesteraseaktivität von 80 % 2 Stunden nach der Injektion.

Abbildung 9 zeigt die Erholung der Pseudo-Cholinesteraseaktivität im Laufe von 19 Tagen.

Abbildung 9

Erholung der Pseudo-Cholinesterase im Laufe von 19 Tagen.



Wie schon Leopold et al. (1959) vermuteten, scheint die Aktivität von Plasma- (Butyrylcholinesterase) und Erythrozyten - (Acetylcholinesterase) Cholinesterasen nicht wesentlich notwendig für das normale Funktionieren des Organismus zu sein. Die toxische Wirkung von PJ könnte eher auf der Hemmung der Gewebescholinesterase beruhen.

Die geringe Menge von PJ (0,5 mg = ca. 1,3 Mikromol) in eben beschriebenem Fall unterstreicht die starke Wirkung des Mittels, das auch bei einer berechneten Plasmakonzentration von 3×10^{-7} M (bei 3 Liter Plasma) oder bei einer totalen Körperwasser-Konzentration von $2,6 \times 10^{-8}$ M (auf 50 Liter Körperwasser bezogen) eine 100 %ige Hemmung der Plasmacholinesterase und 80 %ige Hemmung der Erythrozytencholinesterase bewirken kann.

Die nötige Vorsicht bei Eigenversuchen mit solch starken

Mitteln kann deshalb nicht genug empfohlen werden.

Hiscox und McCulloch (1965) beschrieben sogar einen Herzstillstand nach PJ-Therapie.

Die Patientin hatte die schon vorher genannten Nebenwirkungen. Man nahm an, daß sich die Patientin in einem gefährlich kompensierten asymptomatischen Zustand der Cholinesterasehemmung befand. Die zusätzliche Unterdrückung des Sinusknotens ist evtl. auf einen vermehrten Vagustonus zurückzuführen, der sekundär auf einer Colonestimulation beruhen könnte.

Durch Atropingaben wurde dieser bedrohliche Zustand gebessert.

8. Die Behandlung von Nebenwirkungen und Überdosierungserscheinungen

Die Behandlung von Nebenwirkungen und Überdosierungserscheinungen stützt sich auf:

- 1.) Atropin
- 2.) Cholinesterasereaktivatoren (z.B. Pralidoxim, Abidoxim)
- 3.) Zerstörer der Cholinesterasehemmer (Protopam)

Atropin hemmt die Wirkung des am cholinergen Nervenende freigesetzten Acetylcholins auf das Erfolgsorgan durch Konkurrenz am Rezeptor. Es ist also kompetitiv antagonistisch gegenüber Acetylcholin, vornehmlich an Rezeptoren vom Muscarintyp. Atropin wirkt am Erfolgsorgan des zweiten parasympatischen Neurons, nicht aber an der neuromuskulären Synapse, wo kura-reartige Muskelrelaxantien angreifen.

Anders dagegen wirken die Cholinesterasereaktivatoren. Ihre therapeutische Wirkung kann man auf zwei Arten erklären.

- 1.) Die Reaktivierung von Cholinesterase bewirkt, daß das Enzym seine Hauptfunktion, nämlich die Hydrolyse von Acetylcholin wieder ausüben kann.
- 2.) Ein Komplex aus der Reaktivatorsubstanz wird zusammen mit

dem Anticholinesteraseagens (z.B PJ) gebildet, der die Anticholinesterase "neutralisiert", bevor sie das aktive Zentrum des Enzyms erreicht und irreversibel schädigen kann.

Lipson et al. (1969) meinen, daß Pralidoxim nicht routinemäßig als Prophylaktikum gegen systemische Nebenwirkungen von PJ verwendet werden sollte. Bei milden systemischen Vergiftungen könnte man es jedoch geben, wenn weniger starke Mittel als PJ das Glaukom nicht beherrschen können. Sie fanden auch keine schwerwiegenden toxischen Wirkungen bei Pralidoxim, sodaß sie wiederholte Anwendungen befürworteten.

Mutschler (1975) beschreibt die Pralidoximwirkung und seine Anwendung folgendermaßen:

" Durch Bindung des quaternären Stickstoffatoms von Pralidoxim an das anionische Zentrum der Cholinesterase gelangt die reaktivierende Gruppe in eine günstige Position zum blockierten esteratischen Zentrum. Nun erfolgt ein nukleophiler Angriff des Oxim-Anions auf das positiviert Phosphoratom, das mit Serin über eine schwer ~~verseifbare~~ Esterbindung verknüpft ist. Unter Bildung eines Oximphosphates wird diese Esterbindung gelöst. Damit ist das Enzym reaktiviert und eine Entgiftung erreicht. Die Übertragung des Phosphorylrestes auf die Oximgruppe des Reaktivators erfolgt jedoch nur bis zu einem Gleichgewicht. Erst durch Verseifung des Oximphosphates wird dieses Gleichgewicht gestört und eine weitere Reaktivierung tritt ein.

Die Reaktivierbarkeit hängt nicht nur vom jeweiligen Organophosphat ab, sondern auch von der Zeit, die bis zur Gabe des Reaktivators verstrichen ist. Der Zeitfaktor ist durch die sogenannte Alterung des vergifteten Enzyms bedingt. Der Alterungsprozeß beruht auf der Spaltung einer der Estergruppen, wodurch eine stabilere Monalkoxy-Phosphoryl-Acetylcholinesterase gebildet wird. Die Chance eines antagonistischen

Effekts durch Pralidoxim ist somit um so geringer, je länger die Zeitspanne zwischen Giftaufnahme und Behandlung ist.

Die Anwendung dieser Substanz hat jedoch sehr vorsichtig zu erfolgen, da überhöhte Dosen ihrerseits eine Hemmwirkung auf des Enzym ausüben und außerdem das Auftreten von Kammerflattern und Kammerflimmern begünstigen können.

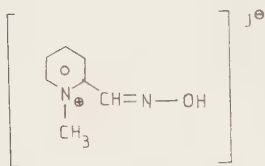
Grundsätzlich dürfen Cholinesterasereaktivatoren im Gegensatz zu **den** nötigenfalls gefahrlos zu wiederholenden Atropininjektionen (große therapeutische Breite) nicht nach Wirkung verabfolgt werden, sondern die Normdosierungen (PAM 500 mg in 25 ml physiologischer Kochsalzlösung, Wiederholungen bis zu 2 bis 3 Gramm Gesamtmenge in 24 Stunden, Obidoxim 250 mg, 1 bis 2 malige Wiederholung im Abstand von 2 Stunden) sind streng einzuhalten."

In Abbildung 10 sind die Formelbilder der beiden Cholinesterasereaktivatoren Pralidoxim und Obidoxim dargestellt.

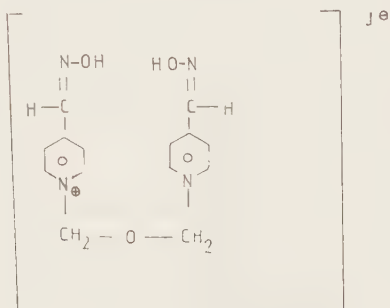
Abbildung 10.

Formelbilder von:

Pralidoxim



Obidoxim



9 Diskussion und Zusammenfassung.

Phospholine Jodide (chemischer Name: Thiophosphorsäure - O.O - diaethylester - S - (2 - trimethylammonio-Aethylester) Jodid. Diese chemische Bezeichnung stammt aus der Nomenklatur nach Beilstein. In den "Chemical Abstracts" wird Phospholine Jodide folgendermaßen bezeichnet:
(2 - Mercaptoethyl) trimethylammonium jodide.

In der Literatur werden für diese Verbindung folgende Namen verwendet:

Ecothiopatum (WHO), Echothiophat, Ecostigmin, Ekostigmin
Phospholine Jodide.

PJ wurde 1957 von Leopold, Gold und Gold in die Glaukomtherapie eingeführt.

PJ ist ein nahezu irreversibler Cholinesterasehemmer. Seine chemische Struktur leitet sich teils von Phosphorsäureestern, teils von Acetylcholin ab. Es ist leicht wasserlöslich und bleibt gekühlt als Lösung ca. 6 bis 12 Monate haltbar. PJ bewirkt einen Anstieg der Acetylcholinkonzentration an cholinergen Synapsen.

Die Hauptanwendungsgebiete für PJ sind die verschiedenen Glaukomarten. Besonders jedoch das Glaucoma simplex mit weit offenem Kammerwinkel und das aphakische Glaukom sind für die Behandlung mit PJ geeignet. Außerdem wird PJ zur Therapie des akkomodativen Schielens und des latenten Einwärtsschielens herangezogen.

Weitere Anwendungsmöglichkeiten für PJ bieten sich bei Schwachsichtigkeit ohne Abflußbehinderung des Kammerwassers, bei isolierter Streuungslähmung und Myasthenia gravis.

Nicht als Miotikum zu verwenden ist PJ bei spontaner Mydriasis nach Corneatransplantationen. Ebenso unwirksam ist es als Medikament zur Aufhebung der Wirkung von Botulinustoxin.

Da PJ eine langanhaltende Wirkung besitzt, muß es am Auge nur 1 bis 2 mal am Tage eingetropt werden. Es stehen folgende Verdünnungsstufen zur Verfügung:

0,01 %; 0,03 %; 0,06 %; 0,125 %; 0,25 %.

Es wurde eine Dosisabhängigkeit auf die Wirkungsdauer, auf die Zeitspanne bis zum Wirkungseintritt und auf die Drucksenkung am Auge festgestellt.

Es wurde keine direkte Beziehung zwischen den durch PJ gesenkten Blutcholinesterasespiegeln und systemisch-toxischen Reaktionen festgestellt. Jedes Individuum besitzt einen eigenen Toleranzbereich, in wie weit man seine Cholinesterasekonzentrationen senken kann, ohne daß Systemnebenwirkungen auftreten.

PJ wird im Gastrointestinaltrakt gut resorbiert, die Blut-Hirnschranke wird im Gegensatz zur Placentarschranke schlecht überwunden.

Weitere Arbeiten über den Stoffwechsel von PJ - wie z.B. über den Umbau im menschlichen Körper und die Ausscheidung - liegen nicht vor.

Bei Anwendung am Auge zeigt PJ folgende Wirkungen:

- **Abflachung der Vorderkammertiefe**
- Verengung des Kammerwinkels
- Miosis
- verstärkte Akkomodation
- Elektrolytverschiebungen in der Linse mit dadurch einhergehenden sekundären Veränderungen
- Beeinflussung verschiedener Stoffwechselwege in der Linse.

Durch die beiden letztgenannten Punkte wird die Energieversorgung der Linse verschlechtert. Dadurch kann es dort zu Vakuolen - und sogar zu Kataraktbildung kommen.

Bei längerer Anwendung tritt bei manchen Patienten eine Tachyphylaxie ein, die eine Dosiserhöhung von PJ verlangt.

Die Hauptwirkung von PJ auf den Gesamtorganismus besteht in einer Erniedrigung der Pseudo- sowie der echten Cholinesterase-Spiegel im Plasma, in den Erythrozyten und im Gewebe. Außerdem wurde eine Senkung der Serum-~~B~~lipoproteinkonzentration, der low-density-lipoproteins, von Cholesterin und von Aminosäuren nach Gabe von Cholinesterasehemmern festgestellt.

In der Literatur fanden sich für PJ folgende Kontraindikationen:

- akutes Winkelblockglaukom
- Glaukom mit Iridocyclitis
- Bronchialasthma
- Gastrointestinale Spasmen
- Obstruktionen des Urogenitaltraktes
- Bluthochdruck
- Herzinfarkt
- Parkinsonismus

Bei unklaren Befunden von persistierenden Diarrhoe, profusum Schwitzen oder Muskelschwäche sollte PJ abgesetzt werden.

Die Nebenwirkungen von PJ kann man wie folgt summarisch auf-führen:

Am Auge wurden gefunden:

- Iriscysten
- Depigmentation des Pupillensaumes
- Synechien
- Pigmentablagerungen an der Linsenvorderfläche
- Verringerung der Vorderkammertiefe
- Pseudopemphigoid
- Linsentrübungen manchmal bis zum grünen Star
- Akkommodationsspasmen (Ziliarspasmus)
- Schleiersehen
- Myopie
- Ablatio Retinae

- Pupillenblock mit darauf folgendem Sekundärglaukom
- induziertes Winkelblockglaukom

Aber nicht nur am Auge, sondern durch Resorption von PJ im Nasopharynx bedingt, kommt es zu Systemnebenwirkungen, die entweder durch erhöhte Acetylcholinwirkung oder erniedrigte Spiegel der beiden Cholinesterasen verursacht werden.

Im Gastrointestinaltrakt werden folgende Wirkungen beobachtet:

- Krämpfe bis zu kolikartigen abdominellen Schmerzen
- Durchfälle
- Übelkeit und Erbrechen

Bei den Körperdrüsen zeigen sich:

- verstärkte Salivation
- verstärkter Tränenfluß
- Rhinorrhoe
- verstärkte Bronchialsekretion
- Hyperhidrosis

Am Herzen stellen sich Bradycardie und Blutdruckabfall ein.

An der Muskulatur kann man Zittern und Schwäche beobachten, die sich bis zur Paralyse steigern können.

Schläfrigkeit, Angst, emotionale Labilität, Ataxie, Konvulsionen, Koma, Depressionen der Atem- und Kreislaufzentren sind Folgen der Anwendung von Cholinesterasehemmern auf das zentrale Nervensystem.

Die vorher genannten Wirkungen sind bei PJ schwächer ausgeprägt, da PJ nur schwer die Blut-Hirnschranke penetrieren kann.

Durch Verminderung der Serumacetylcholinesteraseaktivität durch PJ wird auch die Hydrolyse von Lokalanaesthetica der Estergruppe verringert, was einen verlangsamten Abbau dieser Mittel bedingt. Hierdurch wird eine verlängerte Anaesthesie bedingt.

Ebenso wird das als Muskelrelaxans verwendete Succinylcholin durch die Pseudocholinesterase hydrolysiert und somit inaktiviert. Da PJ diese Pseudocholinesterase im Blut hemmt, kann eine verlängerte Kurarisierung bei mit Succinylcholin muskelrelaxierten Patienten eintreten. Dies führt bei stark erniedrigten Cholinesterasespiegeln im Serum zu verlängerter Apnoe und macht deshalb lange Beatmungszeiten notwendig. Patienten, die beruflichen Kontakt zu Anticholinesteraseagentien haben, sollte kein PJ verabreicht werden, da deren Cholinesterasespiegel ohnehin schon berufsbedingt erniedrigt sind.

Es wurden aber nicht nur von Nebenwirkungen, sondern auch von manifesten Vergiftungen bis hin zum Herzstillstand, berichtet.

Die Behandlung von Nebenwirkungen und Überdosierungserscheinungen stützt sich auf die Verwendung von

- Atropin
- Cholinesterasereaktivatoren
- Zerstörer der Cholinesterasehemmer.

10 Literaturverzeichnis

Achtoo, P.D., Vogel, H.P.

Phospholine Jodide 0,03 % In The Therapy Of
Glaucoma.

Amer. J. Ophtal. 62, 1044 (1966)

Alfano, J.E.

Amer. J. Ophtal. 61, 985 (1966)

zit. in:

Hermans, G., Marynen-de-Preter, L.

L'Emploi D'Organophosphates En Ophtalmologie
Et Leur Répérussion Sur Le Système Enzymatique

Acta Anaesthesiol. Belg. 23, 122 (1972)

Arrarata, M.W.

A Case Of Isolated Divergence Paralysis

Arch. Ophtal. 34, 31 (1974)

Axelsson, U., Holmberg, A.

The Frequency Of Cataract After Miotic Therapy.

Acta Ophtal. 44, 21 (1966)

Axelsson, U., Nyman, K.G.

Side Effects From Use Of Long-Acting Cholinesterase
Inhibitors In Young Persons.

Acta Ophtal. 48, 396 (1970)

Barber, G.W.

Free Aminoacids In Senile Cataractous Lenses:
Possibile Osmotic Etiology.

Invest. Ophtal. 7, 564 (1968)

Barrios, R.

Personal Communication

zit in:

Uribe L.E.

Fixed Pupil Following Keratoplasty

Amer. J. Ophtal. 63, 1682 (1967)

Barsam, P.C.

Comparison Of The Effect Of Pilocarpine And Echothiophate On Intraocular Pressure And Outflow Facility.

Amer. J. Ophtal. 73, 742 (1972)

Becker, Pyle, Drews

(1959)

zit. in:

Payer, H.

Erfahrungen mit Phospholinjodid in der Glaukombehandlung

Wien. Med. Wschr. 119, 115 (1969)

Ben-Door, J., Weisenberg, E.

The Effect Of Phospholine Jodide Eye Drops On Blood Cholinesterase In Glaucoma Patients.

Israel. J. Med. Science 2, 624 (1966)

Berard, P.V., Reydy, J., Berton, J.

Le Iodure De Phospholine Dans Le Trouble Oculo-Moteurs.

Bull. Soc. Ophtal. Fr. 74, (1), 125 (1974)

Bito, L.Z., Banks, N.

Effects Of Chronic Cholinesterase Inhibitor Treatment.

Arch. Ophtal. 82, 681 (1969)

Blanton, F.M., Pollack, J.P.

Therapy Of Open Angle Glaucoma.

Arch. Ophtal. 75, 763 (1966)

Breinin, G.M., Chin, N.B., Ripps, H.

A Rationale For Therapy Of Accommodative Strabismus.

Amer. J. Ophtal. 61, 1030 (1966)

Brodie, B.B., Lief, P.A., Poet, R.

The Fate Of Procaine In Man Following Its Intravenous Administration And Methods For The Estimation Of Procaine And Diethylaminoethanol.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 94, 359 (1948)

Chamberlain, W.

Anticholinesterase Miotics In The Treatment Of Accommodative Esotropia.

Trans. Am. Ophtal. mol. Soc. 72, 229 (1974)

Charlton, J.M., von Heyningen, R.

An Investigation Into The Loss Of Proteins Of Low Molecular Size From The Lens In Senile Cataracts.

Exp. Eye Res. 7, 47 (1968)

Cherington, M., Soyer, A.

Echothiophate In Botulism.

Cur. Ther. Res. 15, 31 (1973)

Cohen, S.W.

Management Of Errors Of Refraktion With Echothiophate

Amer. J. Ophtal. 62, 303 (1966)

De Roethth, A.

Lens Opacities In Glaucoma Patients On Phospholine Jodide Therapy.

Amer. J. Ophtal. 62, 619 (1966)

De Roeth, A., Wong, A., Ettbarn, W.D., Rosenberg P.,
Willensky, J.G.

Blood Cholinesterase Activity Of Glaucoma
Patients Treated With Phospholine Jodide.
Amer. J. Ophtal. 62, 34 (1966)

Diamant, H.

Acta Ophtal. 32, 357 (1954)
zit. in:
Tarkkanen, A., Karjalainen, K.
Cataract Formation During Miotic Treatment For
Chronic Open- Angle Glaucoma.
Acta Ophtal. 44, 932, (1966)

Downs, J.R.

Atypical Cholinesterase Activity. Its Importance
In Dentistry.
J. Oral. Surg. 24, 256 (1966)

Drance, S.M.

Comparison Of Action Of Cholinergic And Anti-
cholinesterase Agents In Glaucoma.
Invest. Ophtal. 5, 130 (1965)

Erhart, G.

Arzneimittel: Entwicklung, Wirkung, Darstellung
Band III, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße (1972)

Eilderton, T.E., Farmati, O., Zsigmond, E.K.

Reduction In Plasma Cholinesterase Levels After Pro-
longed Administration Of Echothiophate Jodide Eyedrops.
Canad. Anaesth. Soc. J., 15, 291 (1968)

Ellis, P.P., Esterdahl, M.

Echothiophate Jodide Therapy In Children. Effect
Upon Blood Cholinesterase Levels.
Arch. Ophtal. 77, 598 (1967)

Ellis, P.P., Littlejohn, K.

Effects Of Topical Anticholinesterases On
Procaine Hydrolysis.

Amer. J. Ophtal. 77, 71 (1974)

Ellman, G.L., Courtney, K., Anders, V., Featherstone, R.M.

A New And Rapid Colorimetric Determination Of
Acetylcholinesterase Activity.

Biochem. Pharm. 7, 88 (1961)

Foldes E.F., Foldes V., Smith, J.C., Zsigmond, E.K.

The Relation Between Plasma Cholinesterase And
Prolonged Apnea Caused By Succinylcholine.

Anesthesiology 23, 208 (1963)

Fryer, G.

Pers. Mitteilung an Kinyon G.E.

zit in:

Kinyon G.E.

Cholinesterase In Red Cells.

New Eng. J. Med. 280, 729 (1969)

Geszetes, T.

Prolonged Apnoea After Suxamethonium Injection
Associated With Eye Drops Containing An Anti-
cholinesterase Agent.

Brit. J. Anaesth. 38, 408 (1966)

Gittler, Pillat

1956

zit. in:

Hoffmann, K.

Phospholinjodid in der Behandlung des Glaukoms

Klin. Mbl. Augenheilk. 158, 413 (1971)

Glees, Wustenberg

1949

zit. in

Hoffmann, K.

Phospholinjodid in der Behandlung des Glaukoms

Klin. Mbl. Augenheilk. 158, 413 (1971)

Graeber, W.

Investigations Into The Aminoacid Composition Of
Clear And Cataractous Human Lenses And Its Signifi-
cance For The Understanding Of Protein Transforma-
tion During Aging Of The Lens.

Ophtalmologica 153, 141 (1967)

Greene, N.M.

The Metabolism Of Drugs Employed In Anaesthesia.

Anesthesiology 29, 327 (1968)

Haddad, H.M., Furman, M., Shore, B.

Lens Organ Culture.

Amer. J. Ophtal. 63, 1737 (1967)

Haddad, H.M., Leopold, J.H.

Rabbit Lens Uptake Of Tritium- Labelled Phospholine
Jodide.

Amer. J. Ophtal. 68, 123 (1969)

Härkönen, M., Tarkkanen, A.

1970

zit. in:

Härkönen, M., Tarkkanen A.

Effects Of Phospholine Jodide On The Metabolites
Of The Glycolytic, Pentosephosphate-And Sorbitol
Pathways In The Rabbit Lens.

Acta Ophtal. 54, 445 (1976)

Härkönen, M., Tarkkanen, A.

Effects Of Phospholine Jodide On The Metabolites
Of The Glycolytic, Pentosphosphate And Sorbitol
Pathways In The Rabbit Lens.

Acta Ophtal. 54, 445 (1976)

Hallet, M., Cullen, R.F.

Intoxication With Echothiophate Jodide.

Jama 222, 11 (1972)

Harris, L.S.

Dose-Response Analysis Of Echothiophate Jodide.

Arch. Ophtal. 86, 503 (1971)

Harris, L.S., Shimmyo, M., Mittag, T.W.

Effects Of Echothiophate Jodide On Cholinesterases
In Cat Irides.

Arch. Ophtal. 91, 57 (1974)

Harrison, R.

Am. J. Ophtal. 50, 153 (1960)

zit. in

Tarkkanen, A., Karjalainen, K.

Cataract Formation During Miotic Treatment For
Chronic Open- Angle Glaucoma.

Acta Ophtal. 44, 932 (1966)

Hermans, G., Marynen-de-Preter, L.

L'Emploi D'Organophosphates En Ophtalmologie
Et Leur Répéccussion Sur Le Système Enzymatique.

Acta Anaesthesiol. Belg. 23, 122 (1972)

Hestrin, S.

Reaction Of Aetylcholine And Other Carboxylic
Acid Derivatives With Hydroxylamine And Its

Analytical Application.

J. Biol. Chem. 180, 249 (1949)

Hiscox, P.E.A., McCulloch, C.

Cardiac Arrest Occuring In A Patient On
Echothiophate Jodide Therapy.

Amer. J. Ophtal. 60, 425 (1965)

Hiscox, P.E.A., McCulloch, C.

The Effect Of Echothiophate Jodide On Systemic
Cholinesterase.

Canad. J. Ophtal. 1, 274 (1966)

Hestrin, S.

Reaction Of Acetylcholine And Other Carboxylic
Acid Derivates With Hydroxylamine, And Its
Analytic Application.

J. Biol. Chem. 180, 249 (1949)

Hirsch-Hoffmann, A.M.

Echothiophat in der Glaukomtherapie.
Ophtalmologica 147, 96 (1964)

Hirsch-Hoffmann, A.M.

Echothiophat in der Glaukomtherapie.
Ophtalmologica 152, 291 (1966)

Hoffmann, K.

Phospholinjodid in der Behandlung des Glaukoms.
Mbl. Klin. Augenheilkunde 158, 413 (1971)

Hollwich, F.

Augenheilkunde
Thieme, Stuttgart (1976)

Humphreys, J.A., Holmes, J.H.

Systemic Effects Produced By Echothiophate
Jodide In Treatment Of Glaucoma.
Arch. Ophthal. 69, 737 (1963)

Hussain, A., Schurman, P., Peter, V., Milosovich, G.

Kinetic And Mechanism Of Degradation Of Echothio-
phate Jodide In Aqueous Solution.
J. Pharm. Sci. 57, 411 (1968)

Ippen, H.

Index Pharmacorum
Thieme, Stuttgart (1968)

Johnson, D.

The Treatment Of Amblyopia Without Occlusion.
Trans. Penn. Acad. Ophthal. 20, 22 (1967)

Jones, D.E.P., Watson, D.M.

Angle-Closure Glaucoma Precipitated By Use Of
Phospholine Jodide For Esotropia In A Child.
Brit. J. Ophthal. 51, 783 (1967)

Kalow, W., Lindsay, H.A.

A Comparison Of Optical And Manometric Methods
For The Assay Of Human Serum Cholinesterase.
Canad. J. Biochem. 33, 568 (1955)

Kalow, W.

Hydrolysis Of Local Anesthetics By Human Serum
Cholinesterase.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 104, 122 (1952)

Kaufman, P.L., Axelsson, U., Bárány, E.H.

Atropine Inhibition Of Echothiophate Caractogenesis In Monkeys.

Arch. Ophtal. 95, 1262 (1977)

Kaufman, P.L., Axelsson, U., Bárány, E.H.

Induction Of Subcapsular Cataracts In Cynomolgus Monkeys By Echothiophate.

Arch. Ophtal. 95 (3), 499, (1977)

Kellermann, L., King, A.D.

Preliminary Observations On The Use Of New Concentrations Of Echothiophate Jodide In The Treatment Of Glaucoma.

Amer. J. Ophtal. 62, 278 (1966)

Kinyon, G.E.

Cholinesterase In Red Cells.

New. Eng. J. Med. 280, 729 (1969)

Kitumara, S.

Effects Of Administration Of Miotics On Serum-Cholinesterase.

Jpn. J. Anaesthesiol. 23, 1225 (1974)

Klethi, J.

Influence De La Phospholine Jodée Sur Les Nucléotides Libres De Cristallins En Survie.

Ophtalmologica 164, 128, (1972)

Knapp, E.

Phospholinjodid im Vergleich mit Pilocarpin bei der Behandlung des Glaucoma simplex.

Mbl. Klin. Augenheilk. 152, 391 (1968)

Koelle, G.B., Steiner, E.C.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 118, 420 (1966)

zit. in:

Radmanović, B., Racić, M.

The Effects Of Some Anticholinesterase Agents
And Hemicholinum On The Amount Of Substance P
In Rabbit Brain And Gut.

Experientia 25, 623 (1969)

Kreibig, W.

Klin. Mbl. Augenheilk. 125, 39 (1954)

zit. in:

Tarkkanen, A., Karjalainen, K.

Cataract Formation During Miotic Treatment For
Chronic Open- Angle Glaucoma.

Acta Ophtal. 44, 932 (1966)

Kuck 1961, 1970

zit. in:

Härkönen, M., Tarkkanen, A.

Effects Of Phospholine Jodide On The Metabolites
Of The Glycolytic,-Pentosephosphate-And Sorbitol
Pathways In The Rabbit Lens.

Acta Ophtal. 54, 445 (1976)

Kuschinsky, G., Lüllmann, H.

Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.
Thieme, Stuttgart (1978)

Kutty, K.M., Jakob, J.C., Hutton, C.J., Davis, P.J., Peterson S.C.

Serum-Beta- Lipoproteins.

Studies In A Patient And In Guinea Pigs After The
Ingestion Of Organophosphorus Compounds.

Clin. Biochem. 8, 379 (1975)

Lawrence, S.H., Melnick, P.J.

zit.in:

Kutty et al., Clin. Biochem. 8, 379 (1975)

Laqueur 1876

zit. in:

Hoffmann, K.

Phospholinjodid in der Behandlung des Glaukoms.

Klin.Mbl. Augenheilk. 158, 413 (1971)

Leopold, J.H., Comroe

1946

zit. in:

Hoffmann, K.

Phospholinjodid in der Behandlung des Glaukoms.

Klin.Mbl. Augenheilk. 158, 413 (1971)

Leopold, J.H., Gold, P., Gold, D.

Arch. Ophtal. 58, 363 (1957)

zit. in:

Hoffmann, K.

Phospholinjodid in der Behandlung des Glaukoms.

Klin. Mbl. Augenheilk. 158, 413, (1971)

Leopold J.H.

Cholinergic And Anticholinesterase Agents In
Glaucoma Therapy.

Tr. Pacific Coast Oto-Ophth.Soc. 46, 25 (1965)

Leopold, J.H., Krishna, N., Lehman, R.A.

The Effects Of Anticholinesterase Agents On The
Blood Cholinesterase Levels Of Normal And Glau-
coma Subjects.

Trans. Am. Soc. 57, 63 (1959)

- Lipson, M.L., Holmes, J.H., Ellis, P.P.
Oral Administration Of Pralidoxim Chloride In
Echothiophate Jodide Therapy.
Arch. Ophtal. 82, 830 (1969)
- MacDonald, W.E., Pollard, C.B., Gropp, A.H.
Rapid Mikromethod For Electrometric Determina-
tion Of Red Cell Cholinesterase Aktivity In
Whole Blood.
Arch. Indust. Hyg. 6, 271 (1952)
- Michon, J., Kinoshita, J.H.
Experimental Miotic Cataract.
I.) Effects Of Miotic Lens Structure, Cation
Content, And Hydration.
Arch. Ophtal. 79, 9 (1968)
- Michon, J., Kinoshita, J.H.
Experimental Miotic Cataract.
II.) Permeability, Cation Transport, And Inter-
mediary Metabolism.
Arch. Ophtal. 79, 611 (1968)
- Morton, W.R., Drance, S.M., Fairclough, M.
Effect Of Echothiophat Jodide On The Lens.
Amer. J. Ophtal. 68, 1003 (1969)
- Müller, H.K., Kleinfeld, O., Hockwin, O., Dardenne, U.
Deutsch. Opht. Ges. 60, 115 (1960)
zit. in:
Tarkkanen, A., Karjalainen, K.
Cataract Formation During Miotic Treatment For
Chronic Open- Angle Glaucoma.
Acta. Ophtal. 44, 932 (1966)

Mutschler E.

Arzneimittelwirkungen.

Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft Stuttgart (1975)

Myerson und Thau

1937

zit. in:

Hoffmann, K.

Phospholinjodid in der Behandlung des Glaukoms.

Klin. Mbl. Augenheilk. 158, 413 (1971)

Nordmann, J., Gerhard, J.P.

La Phospholine Et Le Cristallin.

Bull. Soc. Ophtal. Fr. 70, 745 (1970)

Ossermann, K.E., Cohen, E.S., Genkins, G.

Phospholine Jodide: An Anticholinesterase Drug
Of New Structure.

Preliminary Report In The Treatment Of Myasthenia
Gravis.

Charles C. Thomas Publishers, Springfield (1961)

Pantuck, E.J.

Echothiophate Jodide Eye Drops And Prolonged
Response To Suxamethonium.

Brit. J. Anaesth. 38, 406, (1966)

Patten, J.T., Cavanagh, H.D., Allansmith, M.R.

Induced Ocular Pseudophemphigoid.

Amer. J. Ophtal. 82, 272 (1976)

Payer, H., Kutschera, E.

Phospholinjodid in der konservativen Glaukom-
therapie.

Wien. Med. Wschr. 116, 46 (1966)

Payer, H.

Erfahrungen mit Phospholinjodid in der Glaukom-
behandlung.

Wien. Med. Wschr. 119, 115 (1969)

Pietsch, R.L., Bobo, C.B., Finklea, J.F., Vallotten, W.W.

Lens Opacities And Organophosphate Cholinesterase
Inhibiting Agents.

Amer. J. Ophtal. 73, 236 (1972)

Reddy, D.V.N., Kinsey, V.N.

Transport Of Aminoacids Into Intraocular Fluids
And Lens In Diabetic Rabbits.

Invest. Ophtal. 2, 237 (1963)

Reidenberg, M.M., James, M., Dring, G.

The Rate Of Procaine Hydrolysis In Serum Of Normal
Subjects And Diseased Patients.

Clin. Pharm. Ther. 13, 279 (1972)

Romano, J.

Anterior Chamber Depth In Medically Treated
Open- Angle Glaucoma.

Brit. J. Ophtal. 52, 361 (1968)

Romano, J., Jackson, H.

Brit. J. Ophtal. 48, 480 (1964)

zit. in:

Jones, D.E.P., Watson, D.M.

Angle- Closure Glaucoma Precipitated By The Use
Of Phospholine Jodide For Esotropia In A Child.

Brit. J. Ophtal. 51, 783 (1967)

Rosengren, B.

Studien über die Tiefe der vorderen Augenkammer
mit besonderer Hinsicht auf ihr Verhalten bei
primärem Glaukom.

1.) Die Kammertiefe des normalen Auges.

Acta. Ophtal. 8, 99 (1930)

Rosengren, B.

Studien über die Tiefe der vorderen Augenkammer
mit besonderer Hinsicht auf ihr Verhalten bei
primärem Glaukom.

2.) Die Kammertiefe bei primärem Glaukom.

Acta. Ophtal. 9, 103 (1931)

Shaffer, R.N., Hetherington, J.

Anticholinesterase Drugs And Cataracts.

Amer. J. Ophtal. 62, 613 (1966)

Stockdill, P., Drance, S.M.

Dose Responses Of Human Intra- Ocular Pressure
To Various Concentrations Of Echothiophate Jodide.

Trans. Ophtal. Soc. UK 85, 537 (1965)

Stoddart

Brit. J. Anaesth. 32, 466 (1960)

zit. in:

Herman, G., Marynen-de-Preter, L.

L'Emploi D'Organophosphates En Ophtalmologie
Et Leur Répéccussion Sur Le Système Enzymatique.

Acta. Anaesth. Belg. 23, 122, (1972)

Thoft, R.A.

Incidence Of Lens Changes In Patients Treated With
Echothiophate Jodide.

Arch. Ophtal., 317 (1968)

Tournquist, R.

Chamber Depth In Primary Acute Glaucoma.

Brit. J. Ophtal. 40, 421 (1956)

Uribe, L.E.

Fixed Pupil Following Keratoplasty.

Amer. J. Ophtal. 63, 1682 (1967)

Urrets - Zavalía, A.

Fixed, Dilated Pupil, Irisatrophy And Secondary
Glaucoma. Distinct Clinical Entity Following
Penetrating Keratoplasty In Keratokonus.

Amer. J. Ophtal. 56, 257 (1963)

Wahl, J.W., Tyner, G.S.

Echothiophate Jodide.

The Effect Of 0.0625 % Solution On Blood
Cholinesterase.

Amer. J. Ophtal. 60, 419 (1965)

Wellhöner, H.H.

Pharmakologie und Toxikologie.

Springer, Berlin - Heidelberg - New-York (1975)

Willensky, G.I., Dettbarn, W.D., Rosenberg, P., De Roeth, A.

Effects Of Ocular Instillation Of Echothiophate
Jodide And Isoflurophate On Cholinesterase Acti-
vity Of Various Rabbit Tissues.

Amer. J. Ophtal. 64, 396 (1967)

Wilky, J., Drance, S.M., Schulzer, M.

The Effects Of Miotics On Anterior Chamber Depth.

Amer. J. Ophtal. 68, 78 (1969)

Wood - Smith, F.G., Steward, H.C., Vickers, M.D.

Drugs In Anaesthetic Practice.

New-York, Appleton - Century Crofts, III. ed. (1968)

Wulfsohn, M.B., Smith, J.C., Foldes, F.F.

Acute Phospholine Intoxication After Intracutaneous Injektion.

Clin. Pharmacol. Ther. 7, 44 (1966)

Zum Schluß der Arbeit erlaube ich mir, Herrn Prof. Dr. H.-B. Wuermeling für die freundliche Übernahme des Koreferates meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Prof.Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt für die Überlassung des Themas und für ihre zahlreichen Anregungen bei der Abfassung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 1. Januar 1953 wurde ich, Walter J. Braun, als Sohn des Dr. med. Georg Braun, Arzt für Allgemeinmedizin und Frau Thea Braun, geb. Martin, in Augsburg geboren.

Die Volksschule besuchte ich von 1958 bis 1960 in Schiltberg und von 1960 bis 1963 in Aichach/By.

Von 1963 bis 1973 besuchte ich das Peutinger-Gymnasium in Augsburg, wo ich am 8.6.1973 das Abitur bestand.

Im Oktober 1973 begann ich das Medizinstudium in Liège (Lüttich)-Belgien.

Das Wintersemester 1974/75

studierte ich an der Philipps-Universität in Marburg.

Ab Sommersemester 1975 setzte ich meine Studien an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen fort. Dort bestand ich im April 1980 das medizinische Staatsexamen.

Walter Braun

